Gabriel Ungureanu
Maria Covic

TERAPEUTICĂ MEDICALĂ

POLIROM

© 2000 by Editura Polirom Iaşi

Editura POLIROM
Iaşi, B-dul Copou nr. 4, P.O. BOX 266, 6600
Bucureşti, B-dul I.C. Brătianu nr. 6, et. 7

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale :
UNGUREANU, GABRIEL
Terapeutică medicală/ Gabriel Ungureanu, Maria Covic – Iaşi; Polirom, 2000
604 p, 24 cm.
Bibliogr.

ISBN : 973-683-569-3

I. Covic, Maria

615

Printed in ROMANIA

Scanned with OKEN Scanner

GABRIEL UNGUREANU MARIA COVIC

TERAPEUTICĂ MEDICALĂ

Ediţia a doua revăzută şi adăugită

Prefaţă de Patrice Queneau

Scanned with OKEN Scanner

Se dedică această lucrare, cu recunoştinţă, generaţiilor de studenţi care ne-au fost, în permanenţă, sprijin, imbold şi raţiune de a fi dascăli.
Docendo, discimus.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

PRÉFACE

La Thérapeutique, finalité de la médicine, est à la fois science et art de la décision et de la prescription optimales, personnalisées à chaque malade, à chaque instant de sa maladie.

Mais si l'objectif est simple, combien sa mise en pratique est difficile! D'autant que la „vérité thérapeutique" évolue, et c'est heureux puisqu'elle progresse au bénéfice des malades. Paul Valéry écrivait déjà en 1934: *„La thérapeutique passe pour changeante... Ce qui guérit en 1880 nuit en 1890... Question de mode, je le veux bien. Question de progrès, surtout"*[1]. Et il est vrai que la Thérapeutique a davantage progressé en un demi-siècle qu'au cours des millénaires précédents. Ceci, à la faveur de trois révolutions: celle de *l'innovation*, qui offre aujourd'hui aux malades des moyens thérapeutiques souvent très performants; celle de *l'évaluation*, qui établit les niveaux de preuves sur lesquels s'appuie la *Thérapeutique factuelle*; enfin, celle de la *vigilance thérapeutique*, d'une brulante actualité afin de tout faire pour prévenir les accidents thérapeutiques *évitables*.

En effet, si la Thérapeutique s'avère de plus en plus efficace, elle n'est pas exempte de risques. En moyenne et selon le contexte (les types de traitements, les malades concernés...), 5 à 10% des journées d'hospitalisation sont probablement imputables à des accidents thérapeutiques, dont de nombreux seraient évitables grâce à de meilleures pratiques thérapeutiques[2].

Aussi, bien enseigner la Thérapeutique doit être un objectif institutionnel prioritaire de toute faculté de médecine: avec pour but l'apprentisage d'un maniement rigoureux des „outils" thérapeutiques modernes, dans l'exigence des „bonnes pratiques cliniques", et avec le souci permanent de réduire la iatrogénie évitable, au double bénéfice du *malade* mais aussi de la *société* par l'économie de surcoûts inutiles. Cet apprentissage de la décision thérapeutique la plus rationnelle possible impose de se fonder sur les niveaux de preuves existants, en même temps que sur une personnalisation à chaque malade, à chaque moment de l'évolution de sa maladie, afin „d'ordonnancer" les moyens disponibles dans le but premier de guérir, de soulager et d'accompagner au mieux chaque malade. Pour ce faire, le médecin doit savoir manier les armes thérapeutiques avec compétence, et une grande attention au moindre détail. Paul Valéry exprimait ceci lors d'un discours prononcé à l'inauguration d'un Congrès de chirurgiens: „Il n'y a pas de détail dans l'éxécution". Cela vaut pour toute conduite thérapeutique pratique. Et cette recherche inlassable du meilleur soin personnalisé constitue *le premier devoir éthique du médecin*.

Et Dieu sait si cet objectif est difficile et exigeant, tant il est vrai que la décision thérapeutique se prend souvent en situation de *relative incertitude*, notamment chez *les malades à risques* (nourrissons, femmes enceintes, personnes âgées, malades porteurs de plusieurs affections...): chez eux tout spécialement, le doigté et la prudence sont de mise: tant il est vrai qu'on ne traite pas de la même façon l'HTA d'un malade âgé, insuffisant rénal et polypathologique et celle d'un adulte jeune par ailleurs en bonne santé. Et l'on sait qu'en thérapeutique, l'efficacité et la sécurité se méritent et se gagnent chaque jour.

Dans ce long chemin de l'apprentisage du maniement des thérapeutiques optimales, des rencontres se produisent, certaines plus décisives que d'autres. Nous croyons beaucoup à ces échanges, qui font qu'en un regard, un sourire, une poignée de mains, des médecins, des enseignants, se trouvent immédiatement en résonance intime. Notre rencontre avec le Professeur Gabriel Ungureanu fût de celles-là: magique, par l'échange des cultures, par le souci acharné de transmettre aux étudiants et aux médicins cette sensibilisation pour un „mieux prescrire", pour un „mieux soigner", pour un „mieux guérir". Merci à notre ami Gabriel Ungureanu d'être ce qu'il est: un grand clinicien au service de ses malades, un grand enseignant et un grand chercheur, toujours épris de vérité.

Nul doute que la nouvelle édition de son très bel ouvrage *TERAPEUTICĂ MEDICALĂ* aide les médecins dans leurs missions, ô combien difficiles.

Mieux soigner, mieux guérir, mieux soulager les souffrances d'autrui, mieux accompagner les malades chroniques et en fin de vie, quel magnifique et ambitieux défi pour la médecine! Nul doute que cet ouvrage du Professeur Gabriel Ungureanu réponde à cette espérance, pour le mieux-être des malades et le progrès social.

Cher Gabriel Ungureanu, un immense merci pour nous avoir confié la rédaction de cette préface. Nous l'avons ressenti comme un honneur, avec la joie de contribuer ensemble, sous la noble bannière de la médecine, à faire reculer, même modestement, la souffrance humaine et l'injustice dans le monde, et notamment dans ces deux pays amis que sont la Roumanie et la France, aux cultures si riches et aux échanges tellement porteurs d'espoirs.

Bravo pour avoir accompli cette belle oeuvre, et encore merci.

Saint-Etienne (France), le 29 juillet 2000

Patrice Queneau

Professeur de Thérapeutique
Doyen honoraire de la Faculté de Médicine de Saint-Etienne
Président de l'European Network of Therapeutics Teachers (ENOTT)
Président de l'Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique (APNET)
Président du Collège National des Enseignants Universitaires de la Douleur (CNEUD)

1. Paul Valéry, *L'idée fixe*, Paris, 1934.
2. P. Quéneau, J.-M. Chabot, H. Rajaona, C. Boissier, P. Grandmottet, „Iatrogénie observée en milieu hospitalier. A propos de 109 cas colligés à partir d'une enquête transversale de l'APNET", *Bull. Acad.*, 1992, n. 4, 511-529/ „Analyse des causes et propositions pour de nouvelles mesures préventives", *Bull. Acad.*, 1992, n. 5, 651-667.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Cuvînt înainte

Apariţia unei noi ediţii a Terapeuticii medicale *ni s-a părut utilă datorită rapidei epuizări a primei ediţii, ceea ce ne-a sugerat că, atît prin maniera de prezentare, cît şi prin informaţia oferită, această carte a corespuns necesităţilor.*

Cei 7 ani scurşi de la apariţia primei ediţii au impus o revizuire atentă a textului pentru aducerea la zi. Am ţinut cont de criticile şi sugestiile colegilor şi, în consecinţă, am introdus noi capitole (detresa respiratorie a adultului, insuficienţa respiratorie, tuberculoza pulmonară, patologia oncologică, tulburările hidroelectrolitice şi acidobazice etc.) şi am adăugat scurte rapeluri de etiopatogenie şi fiziopatologie pe care le omisesem la unele capitole în prima ediţie. Am considerat oportună adăugarea unui capitol de terapeutică genetică, convinşi fiind că medicina secolului XXI va beneficia cu precădere, alături de mijloacele terapeutice convenţionale, ca şi de cele intervenţionale, de această nouă armă a medicinii moderne.

Am considerat de asemenea că asocierea unei secţiuni de bioetică a terapeuticii este absolut necesară pentru a familiariza practicianul – care în procesul de formare nu a beneficiat de prelegeri în domeniu – cu acest aspect esenţial al practicii medicale. Or, problema responsabilităţii medicale devine din ce în ce mai acută.

Medicina internă fiind tot mai fragmentată pe specialităţi şi subspecialităţi, am lărgit colectivul de autori pentru ca informaţia pe care o oferim cititorului să fie cît mai corectă şi mai bracată pe necesităţile practice ale fiecărui domeniu.

Mulţumim pe această cale tuturor colegilor care ne-au onorat cu aprecieri, sugestii şi critici constructive.

Mulţumim, de asemenea, domnului Profesor Doctor Patrice Queneau, personalitate covîrşitoare şi promotor al învăţămîntului de terapeutică medicală, care ne-a făcut deosebita onoare de a prefaţa această lucrare. Considerăm un adevărat privilegiu faptul de a-l fi cunoscut şi de a fi colaborat atît în cadrul Conferinţei Internaţionale a Decanilor Facultăţilor de Medicină Francofone, cît şi în cadrul Reţelei Europene a Profesorilor de Terapeutică.

Gabriel Ungureanu

AUTORI

Vasile ASTĂRĂSTOAE
Medic primar medicină legală
Doctor în ştiinţe medicale, Conferenţiar universitar
Catedra de Medicină legală şi Bioetică
UMF - Iaşi

Cristina BURCOVEANU
Medic primar medicină internă şi hematologie
Clinica de Hematologie
Spitalul universitar „Sfîntul Spiridon"
Iaşi

Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEAN
Medic primar medicină internă şi gastroenterologie
Doctor în ştiinţe medicale, Conferenţiar universitar
Cinica II Medicală Gastroenterologie
Spitalul universitar „Sfîntul Spiridon" - Iaşi

Răzvan CONSTANTINESCU
Specialist medicină internă
Doctorand în gastroenterologie, Asistent universitar
Cinica II Medicală Gastroenterologie
Spitalul universitar „Sfîntul Spiridon" - Iaşi

Adrian COVIC
Medic primar medicină internă, Specialist nefrologie
Doctor în ştiinţe medicale, Asistent universitar
Clinica IV Medicală Nefrologie
Spitalul „C.I. Parhon" - Iaşi

Maria COVIC
Medic primar medicină internă şi nefrologie
Doctor în ştiinţe medicale, Profesor universitar
Clinica IV Medicală Nefrologie
Spitalul „C.I. Parhon" - Iaşi

Cătălin DĂNĂILĂ
Medic primar medicină internă, Specialist hematologie
Doctorand în hematologie, Asistent universitar
Clinica de Hematologie
Spitalul universitar „Sfîntul Spiridon" - Iaşi

Traian MIHĂESCU
Medic primar pneumoftiziologie
Doctor în ştiinţe medicale, Profesor universitar
Catedra de pneumoftiziologie
Spitalul de Pneumoftiziologie - Iaşi

Lucian MIRON
Medic primar oncologie medicală
Doctor în ştiinţe medicale, Şef de lucrări
Clinica oncologică şi radiologică
Spitalul universitar „Sfîntul Spiridon" - Iaşi

Mihai ROTARU
Medic primar cardiologie
Doctorand în cardiologie
Centrul de Cardiologie
Iaşi

Ortansa STOICA
Medic primar genetică umană şi laborator clinic
Doctor în ştiinţe medicale, Conferenţiar universitar
Catedra de Genetică Medicală
UMF - Iaşi

Maria-Christina UNGUREANU
Doctorand în endocrinologie
Asistent universitar
Clinica Endocrinologie
Spitalul universitar „Sfîntul Spiridon" - Iaşi

Gabriel UNGUREANU
Medic primar medicină internă şi cardiologie
Doctor în ştiinţe medicale, Profesor universitar
Clinica IV Medicală
Spitalul „C.I. Parhon" - Iaşi

Carmen VULPOI
Medic primar endocrinologie
Doctor în ştiinţe medicale, Şef de lucrări
Clinica Endocrinologie
Spitalul universitar „Sfîntul Spiridon" - Iaşi

Scanned with OKEN Scanner

LISTĂ DE ABREVIERI CURENTE

AB = acido-bazic
AD = atriu drept
ADA = adenozin-dezaminază
AH = anemie hemolitică
AINS = antiinflamatoare nesteroidiene
AMS = antimalarice de sinteză
ANCA = anticorpi antineutrofilici citoplasmatici
Ao = aortă
APSAC = anisolated plasminogen-SK activating complex
APTL = angioplastie percutană transluminală
AR = artrită reumatoidă
ARP = activitatea reninei plasmatice
AS = atriu stîng
a-v = atrio-ventricular
AVC = accident vascular cerebral
AVP = arginin-vasopresin product
ATS = ateroscleroză

BAV = bloc atrio-ventricular
BIC = boala ischemică cronică a inimii
BPOC = bronhopneumopatie cronică obstructivă
BRD = bloc de ramură dreaptă
BRS = bloc de ramură stîngă
BSA = bloc sino-atrial

CDM = clacment de deschidere a mitralei
CIC = complex imuno-circulant
CID = coagulare intravasculară diseminată
CMB = concentrație minimă bactericidă
CMHO = cardiomiopatie hipertrofică obstructivă
CMI = concentrație minimă inhibitorie
CoAo = coarctație de aortă
cp = comprimat
CPC = cord pulmonar cronic
CPT = capacitate pulmonară totală
CRF = capacitate reziduală funcțională
Cr Ph = cromosom Philadelphia
CSR = corticosuprarenală
CTLF = capacitate totală de legare a fierului
CV = capacitate vitală

dg = drageu
DME = doză minimă eficace
DOB = debit orar bazal
DOH = debit orar cu histamină
DP = dializă peritoneală
DPAC = dializă peritoneală ambulatorie cronică
DS = debit sistolic
DSA = defect septal atrial
DSV = defect septal ventricular
DZ = diabet zaharat

EAB = echilibru acido-bazic
EAC = acid ε-aminocaproic
EBSA = endocardită bacteriană subacută
ECA = enzima de conversie a angiotensinei
ECV = electroconversie
EMG = electromiogramă
EPA = edem pulmonar acut
Es = extrasistolă
EsA = extrasistolă atrială
ESA = electrostimulare atrială
EsV = extrasistolă ventriculară
ESV = electrostimulare ventriculară
ETB = etambutol

f = fiolă
FA = fosfatază alcalină
FAL = fosfatază alcalină leucocitară
FbA = fibrilație atrială
FbV = fibrilație ventriculară
FCG = fonocardiogramă
FEjVD = fracție de ejecție a ventriculului drept
FEjVS = fracție de ejecție a ventriculului stîng
FG = filtrare glomerulară
FlA = flutter atrial
FlV = flutter ventricular
FMCG = fonomecanocardiogramă
FNA = factor natriuretic atrial
FO = fund de ochi
FPR = flux plasmatic renal
FR = factor reumatoid
FVmx. = frecvență ventriculară maximală
GAH = globulină antihemofilică

GN = glomerulonefrită
GNAD = glomerulonefrită acută difuză
GNDC = glomerulonefrită difuză cronică
GNDPS = glomerulonefrită difuză post-streptococică
GNRP = glomerulonefrită rapid progresivă

HBDH = hidroxibutirdehidrogenază
HBSA = hemibloc stîng anterior
HBSP = hemibloc stîng posterior
HCA = hepatită cronică activă
HCP = hepatită cronică progresivă
HDL = high density lipoproteins
HDS = hemoragie digestivă superioară
HE = hidro-electrolitic
HHC = hemisuccinat de hidrocortizon
HIN = hidrazida acidului izonicotinic
H-P-MV = Hiss-Purkinje-miocard ventricular
hTA = hipotensiune arterială
HTA = hipertensiune arterială
HTAE = hipertensiune arterială esențială
HTAP = hipertensiune arterială pulmonară
HVD = hipertrofie ventriculară dreaptă
HVS = hipertrofie ventriculară stîngă

IAo = insuficiență aortică
ICCG = insuficiență cardiacă congestivă globală
IF = imunofluorescență
IFD = interfalangian distal
IFP = interfalangian proximal
Im = componenta mitrală a zgomotului I
IMA = infarct miocardic acut
IMG = insuficiență medulară globală
IPA = ischemie periferică acută
IQ = indice Quick
IRA = insuficiență renală acută
IRC = insuficiență renală cronică
ISM = injecții subcutanate multiple
ITS = intervale de timp sistolic
i-v = intraventricular
IVD = insuficiență ventriculară dreaptă
IVS = insuficiență ventriculară stîngă

Scanned with OKEN Scanner

LISTĂ DE ABREVIERI CURENTE

LAL = leucemie acută limfoblastică
LAM = leucemie acută mieloblstică
LDL = low density lipoproteins
LES = lupus eritematos sistemic
LGC = leucemie granulocitară cronică
LLC = leucemie limfatică cronică
LM = limfom malign
LMNH = limfom malign non-hodgkinian
Ly = limfocit

MBG = membrană bazală glomerulară
MBT = membrană bazală tubulară
MCF = metacarpo-falangian
min = minut
MMM = metaplazie mieloidă cu mielofibroză
mn. = minim
MTF = metatarso-falangian
MVO_2 = consum miocardic de oxigen
mx. = maxim

NG = nefropatie glomerulară
NI = nefropatie interstițială
NTA = necroză tubulară acută
NTG = nitroglicerină

OC = oprire cardiacă
OMF = osteomielofibroză

PA = potențial de acțiune
$PaCO_2$ = presiunea arterială parțială a bioxidului de carbon
PAD = presiunea în atriul drept
PAF = platelet activator factor
PAN = poliarterită nodoasă
PaO_2 = presiunea arterială parțială a oxigenului
PAo = presiunea în artera aortă
PAM = potențial de acțiune monofazic
PAP = presiunea arterială pulmonară
PAS = presiunea în atriul stîng
PBH = puncție biopsie hepatică
PBR = puncție biopsie renală
PCP = presiunea în capilarele pulmonare
PDF = produși de degradare a fibrinei
PEL = protoporfirină eritrocitară liberă
PG = prostaglandine
PIP = presiune intrapleurală
PM = pace-maker
PPC = perfuzii parenterale continue
PPSB = concentrat de complex protrombinic
PR = potențial de repaus
PRE = perioadă refractară efectivă
PRR = postrepolarisation refractoriness
PT = pneumotorax
PTH = parathormon
PTT = timp parțial de tromboplastină
PV = policitemia vera
PVC = presiune venoasă centrală
PVDTD = presiunea terminal-diastolică în ventriculul drept
PVM = prolaps de valvulă mitrală
PVSTD = presiunea terminal-diastolică în ventriculul stîng
PVSTS = presiunea terminal-sistolică în ventriculul stîng
PZM = pirazinamidă

RA = rezervă alcalină
RAA = reumatism articular acut
RC = remisiune completă
RFLP = restriction fragment length polymorphismus
RGE = reflux gastroesofagian
RMP = rifampicină
ROT = reflexe osteotendinoase
RS = ritm sinusal
RVP = rezistență vasculară periferică

s = secundă
SAo = stenoză aortică
SAA = spondilartrită ankilopoietică
SaO_2 = saturația în oxigen a sîngelui arterial
SEC = sector extracelular
SEI = sfincter esofagian inferior
SF = soluție fiziologică
SHR = sindrom hepato-renal
SIC = sector intracelular
SK = streptokinază
SM = streptomicină
SN = sindrom nefrotic
SNC = sistem nervos central
SRAA = sistem renină-angiotensină-aldosteron
SSP = scleroză sistemică progresivă
SSS = sindromul sinusului suferind
STE = scleroterapie endoscopică
sup = supozitor

TAd = tensiune arterială diastolică
TAs = tensiune arterială sistolică
tb = tabletă
TC = timp de coagulare
TCA = timp de coagulare activat
TDS = tulburări de dinamică sexuală
TG = trigliceride
Tmx. = transport maxim
TOTG = test oral de toleranță la glucoză
TP = timp de protrombină
tPA = activatorul tisular al plasminogenului
TPSV = tahicardie paroxistică supraventriculară
TPV = tahicardie paroxistică ventriculară
TS = timp de sîngerare
TSAMF = tahisistolie atrială multifocală
TT = timp de trombină
TVP = tromboză venoasă profundă
Tx = tromboxan

UIV = urografie intravenoasă
UK = urokinază

VD = ventricul drept
VEMS = volum expirator maxim pe secundă
VEMSa = VEMS actual
VEMSt = VEMS teoretic
VLDL = very low density lipoproteins
VPTL = valvuloplastie percutană transluminală
VR = volum rezidual
VS = ventricul stîng
VTD = volum telediastolic

Scanned with OKEN Scanner

Medicina este o ştiinţă în permanentă schimbare, domeniul terapeuticii fiind deosebit de dinamic, atît sub raportul eforturilor de sinteză a noi medicamente, cît şi al experienţei clinice. Autorii şi editorul au depus eforturi deosebite pentru a se asigura că posologia recomandată este conform standardelor în vigoare în momentul publicării, precum şi de a evita strecurarea unor erori.

Cititorii sunt sfătuiţi însă de a cerceta întotdeauna fişa de informare ce însoţeşte fiecare medicament înainte de a-l folosi în practică, pentru a exclude orice eroare şi a lua cunoştinţă de eventualele schimbări ale posologiei, de efectele secundare şi de măsurile de precauţie implicit necesare.

Medicamentele nou introduse sau rar folosite de practician sunt vizate în mod deosebit.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Prefața VII
Cuvînt înainte IX

1. **ASTMUL BRONȘIC** *(G. Ungureanu)* 1
2. **BRONȘITA CRONICĂ** *(G. Ungureanu)* 15
3. **BRONȘIECTAZIA** *(G. Ungureanu)* 23
4. **PNEUMONIILE BACTERIENE ACUTE** *(G. Ungureanu)* 27
5. **PNEUMONIILE INTERSTIȚIALE** *(G. Ungureanu)* 34
6. **TUBERCULOZA PULMONARĂ** *(T. Mihăescu, G. Ungureanu)* 36
7. **SUPURAȚIILE PULMONARE** *(G. Ungureanu)* 45
8. **CANCERUL BRONHOPULMONAR** *(G. Ungureanu, L. Miron)* 49
9. **EMBOLIA PULMONARĂ** *(G. Ungureanu)* 57
10. **PLEUREZIILE** *(G. Ungureanu)* 62
11. **PNEUMOTORAXUL SPONTAN** *(G. Ungureanu)* 70
12. **SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE A ADULTULUI** *(G. Ungureanu, R. Constantinescu)* 74
13. **INSUFICIENȚA RESPIRATORIE** *(R. Constantinescu, G. Ungureanu)* 80
14. **CORDUL PULMONAR CRONIC** *(G. Ungureanu)* 84
15. **REUMATISMUL ARTICULAR ACUT** *(G. Ungureanu)* 87
16. **VALVULOPATIILE INIMII STÎNGI** *(G. Ungureanu, M. Rotaru)* 91
17. **ENDOCARDITELE INFECȚIOASE** *(G. Ungureanu)* 105
18. **PERICARDITELE** *(G. Ungureanu)* 112
19. **ARITMIILE CARDIACE** *(G. Ungureanu, R. Constantinescu)* 120
20. **BOALA ISCHEMICĂ CRONICĂ A INIMII** *(G. Ungureanu)* 146
21. **INFARCTUL MIOCARDIC ACUT** *(G. Ungureanu)* 161
22. **HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ** *(G. Ungureanu, Carmen Vulpoi)* 177
23. **INSUFICIENȚA CARDIACĂ** *(G. Ungureanu, R. Constantinescu)* 202
24. **ARTERIOPATIA OBLITERANTĂ ATEROSCLEROTICĂ** *(G. Ungureanu)* 225
25. **DISECȚIA DE AORTĂ** *(G. Ungureanu)* 233
26. **ISCHEMIA PERIFERICĂ ACUTĂ** *(G. Ungureanu)* 237
27. **TROMBOZELE VENOASE PROFUNDE** *(G. Ungureanu)* 240
28. **REFLUXUL GASTROESOFAGIAN ȘI ESOFAGITA DE REFLUX** *(G. Ungureanu, Cristina Cijevschi-Prelipcean)* 247
29. **ULCERUL GASTRIC ȘI DUODENAL** *(G. Ungureanu, Cristina Cijevschi-Prelipcean)* 251
30. **CANCERUL GASTRIC** *(G. Ungureanu, L. Miron)* 261
31. **BOALA INFLAMATORIE CRONICĂ A INTESTINULUI** *(G. Ungureanu, Cristina Cijevschi-Prelipcean)* 266
32. **COLONUL IRITABIL** *(G. Ungureanu, Cristina Cijevschi-Prelipcean)* 273
33. **CANCERELE COLO-RECTALE** *(G. Ungureanu, L. Miron)* 277
34. **HEPATITELE CRONICE** *(Cristina Cijevschi-Prelipcean, G. Ungureanu)* 283
35. **CIROZELE HEPATICE** *(G. Ungureanu, Cristina Cijevschi-Prelipcean)* 293
36. **CANCERUL HEPATIC** *(G. Ungureanu, L. Miron)* 307
37. **LITIAZA BILIARĂ** *(G. Ungureanu, Cristina Cijevschi-Prelipcean)* 311

Scanned with OKEN Scanner

38. **PANCREATITELE ACUTE** *(G. Ungureanu, Cristina Cijevschi-Prelipcean)* 317
39. **PANCREATITELE CRONICE** *(G. Ungureanu, Cristina Cijevschi-Prelipcean)* 325
40. **CANCERUL PANCREATIC** *(G. Ungureanu, L. Miron)* 329

41. **OBEZITATEA** *(G. Ungureanu, Maria-Christina Ungureanu)* 333
42. **DIABETUL ZAHARAT** *(G. Ungureanu, Carmen Vulpoi, Maria-Christina Ungureanu)* 345
43. **TULBURĂRILE ACIDO-BAZICE ŞI HIDRO-ELECTROLITICE** *(Maria Covic, G. Ungureanu, A. Covic)* 368

44. **NEFROPATIILE GLOMERULARE** *(A. Covic, G. Ungureanu)* 393
45. **NEFROPATIILE TUBULO-INTERSTIŢIALE CRONICE** *(Maria Covic, G. Ungureanu)* 412
46. **INFECŢIILE TRACTULUI URINAR** *(Maria Covic, G. Ungureanu)* 415
47. **INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ** *(A. Covic, G. Ungureanu)* 428
48. **INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ** *(A. Covic, G. Ungureanu)* 438
49. **CANCERUL RENAL** *(G. Ungureanu, L. Miron)* 457

50. **ANEMIILE** *(G. Ungureanu, Cristina Burcoveanu)* 461
51. **INSUFICIENŢA MEDULARĂ GLOBALĂ** *(G. Ungureanu, C. Dănăilă)* 479
52. **LEUCEMIILE** *(G. Ungureanu, C. Dănăilă)* 484
53. **BOALA HODGKIN** *(G. Ungureanu, L. Miron)* 499
54. **LIMFOAMELE MALIGNE NON-HODGKINIENE** *(G. Ungureanu, L. Miron)* 503
55. **MIELOMUL MULTIPLU** *(G. Ungureanu, L. Miron)* 508
56. **OSTEOMIELOFIBROZA** *(G. Ungureanu, C. Dănăilă)* 512
57. **POLIGLOBULIA VERA** *(G. Ungureanu, C. Dănăilă)* 515
58. **HEMOFILIA** *(G. Ungureanu, C. Dănăilă)* 519
59. **COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ** *(G. Ungureanu, C. Dănăilă)* 525

60. **LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC** *(A. Covic, G. Ungureanu)* 529
61. **SCLEROZA SISTEMICĂ PROGRESIVĂ** *(A. Covic, G. Ungureanu)* 537
62. **DERMATOMIOZITA/POLIMIOZITA** *(A. Covic, G. Ungureanu)* 540
63. **SINDROMUL OVERLAP** *(A. Covic, G. Ungureanu)* 542
64. **VASCULITELE** *(A. Covic, G. Ungureanu)* 543
65. **ARTRITA REUMATOIDĂ** *(G. Ungureanu)* 552
66. **SPONDILARTRITA ANKILOZANTĂ** *(G. Ungureanu)* 561

67. **TERAPIA GENICĂ** *(Ortansa Stoica, V. Astărăstoae)* 565
68. **PROBLEME DE ETICĂ ÎN TERAPEUTICA MEDICALĂ** *(V. Astărăstoae, Ortansa Stoica)* 573

Valori biologice normale 583
BIBLIOGRAFIE 585

Scanned with OKEN Scanner

1. ASTMUL BRONŞIC

DEFINIŢIE: afecţiune inflamatorie cronică a căilor aeriene, asociată unei hiperreactivităţi bronşice nespecifice la stimuli variaţi, în care intervin numeroase celule, în special mastocite, eozinofile limfocite T, producînd episoade recidivante de bradipnee expiratorie + tuse + wheezing + sibilante survenind în special nocturn sau dimineaţa devreme, de obicei asociate cu tulburări ventilatorii obstructive de intensitate variabilă, reversibile parţial sau total, spontan sau terapeutic (*Consens Bethesda, 1995*).

IMPORTANŢĂ:

- prevalenţă = 5% din populaţia generală;
- mortalitate = 2-4% din populaţia generală (1500-2500 de decese/an în Franţa);
- economic:
  - cheltuieli de 4 miliarde $/an în SUA
  - anual 7 milioane de zile de incapacitate temporară de muncă în Marea Britanie.

RAPEL PATOGENIC

Astmul bronşic este considerat în ultimii ani o boală inflamatorie în care bronhospasmul este un epifenomen pasager; cu timpul, ocluzia – iniţial funcţională – se permanentizează, devenind organică prin fibroză consecutivă reacţiei imunitare cu proliferare fibroblastică şi colagenizare.

Inflamaţia cronică a căilor aeriene determină o creştere a reactivităţii bronşice consecutiv căreia anumiţi factori *trigger* pot declanşa bronhiolo-obstrucţie prin intermediul mediatorilor eliberaţi de celulele inflamatorii activate.

Starea de hiperreactivitate se accentuează prin expuneri repetate la stimulii incitatori; poate fi *tranzitorie* (de ex. postvirotică) sau *permanentă* (accentuată cu ocazia acutizărilor bronşitice); poate apărea şi la persoane atopice asimptomatice (uneori rude ale astmaticilor) sau cu rinită alergică.

Factorii-*trigger* pot fi:

- alergici: praf de casă, polen, mucegaiuri, dejecţii sau fanere de păsări şi animale, medicamente, conservanţi, detergenţi, vopsele, poluanţi atmosferici (ozon, SO_2, NO_2);
- infecţioşi;
- efort fizic;
- endocrini (sarcină, tulburări menstruale, tireopatii);
- stres psihic.

Mediatorii celulelor inflamatorii activate sunt:

- histamina;
- leucotrienele;
- prostaglandinele;
- bradikinina.

Efectele mediatorilor inflamaţiei:

- bronhioloconstricţia şi edemul produc *reducerea lumenului*;
- hipersecreţia de mucus şi descuamările epiteliale produc *colmatarea lumenului*.

Modularea răspunsului inflamator se realizează prin citokine (IL 1, 2, 4, 5).

Cronicizarea inflamaţiei şi perpetuarea mecanismelor patogenice produc alterări ireversibile ale mucoasei bronşice:

- îngroşarea membranei bazale a epiteliului;
- hipertrofia şi hiperplazia musculaturii netede;
- neoangiogeneză.

Astfel, elementul primordial al iniţierii şi perpetuării astmului bronşic este considerat astăzi a fi reprezentat de inflamaţie, ceea ce a schimbat şi strategia terapeutică, plasînd în consecinţă corticoterapia drept cheie de boltă a arsenalului terapeutic.

Scanned with OKEN Scanner

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

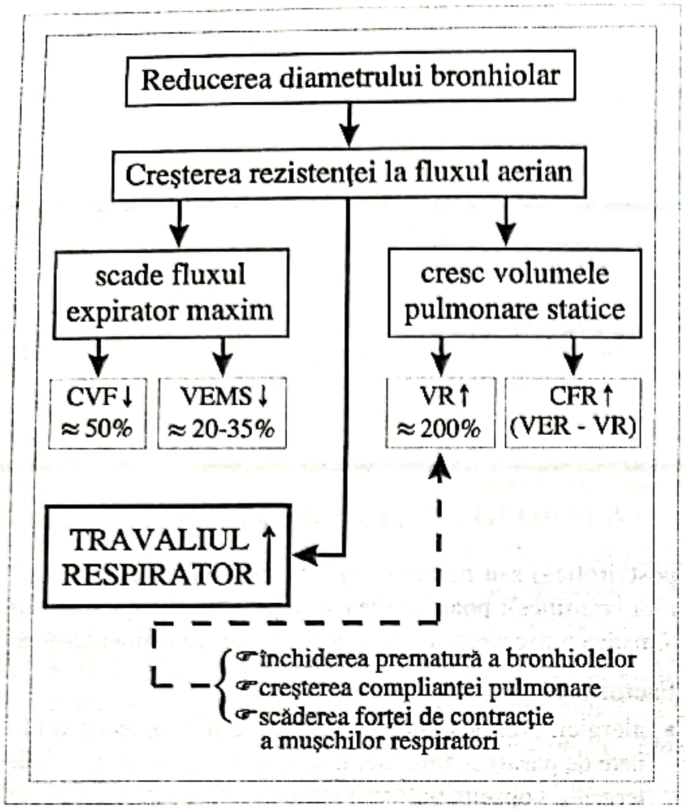


Figura 1.1

CVF = FVC = forced vital capacity (volumul expulzat printr-un expir maxim care urmează unui inspir maxim)
CFR = capacitatea funcţională reziduală

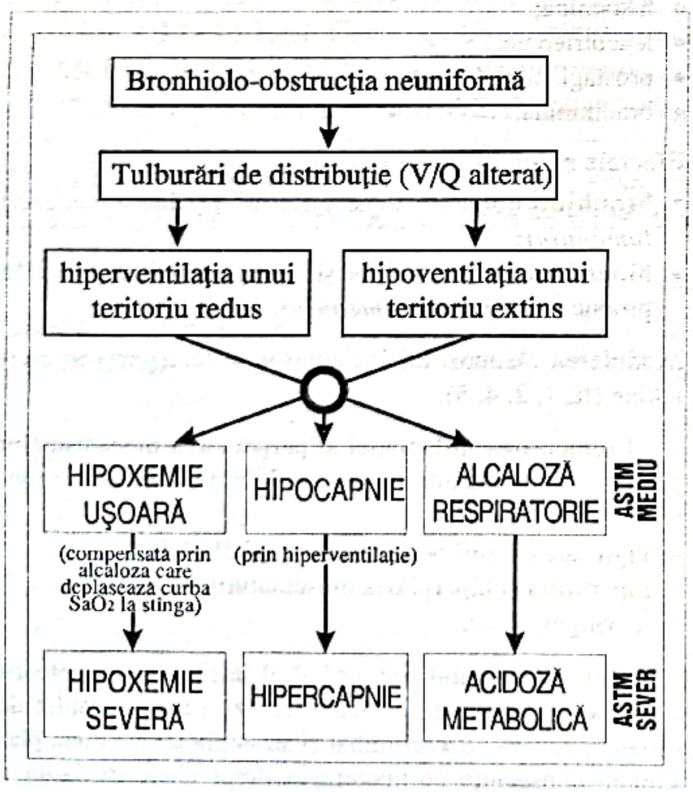


Figura 1.2

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Diagnosticul astmului în criză

1.1.1. Prezumţia clinică

- eventuale stări patologice predispozante: reflux gastro-esofagian, rino-sinuzită, polipoză nazală;
- declanşare în legătură cu expunerea la alergeni, infecţii, factori meteorologici, factori psihici;
- prodrom eventual: rinoree cu aspect clar, strănut, tuse spastică;
- acces de bradipnee expiratorie cu wheezing, survenit adesea în a doua jumătate a nopţii, însoţit de anxietate, cianoză + transpiraţii, tiraj + cornaj şi terminat prin tuse cu expectoraţie (vîscoasă, albă, perlată, cu caracter eliberator), poliurie, somnolenţă;
- *obiectiv:* torace hiperinflat, hipersonor (prin air-trapping = "încarcerarea aerului"), raluri bronşice (în special sibilante) pe ambele arii ± subcrepitante (în caz de suprainfecţie).

1.1.2. Confirmarea paraclinică

- ***Biologic:*** eozinofilie în sînge şi spută.
- ***Radiologic:*** aspect pseudoemfizematos în criză (pulmon hipertransparent, diafragm coborît, coaste orizontalizate, spaţii intercostale lărgite); între crize, aspectul poate fi normal (spre deosebire de emfizem!).
- ***Explorarea funcţională respiratorie:***
  a) alterări ventilatorii:
  - scade DEV (debitul expirator de vîrf) = PEF (peak expiratory flow) – N > 450 l/min
  - VEMSa < VEMSt (cu minimum 15%)
  - indice Tiffeneau (IT) < 70%
  - Vent. mx./minut scade cu minimum 15%
  - creşte rezistenţa aerului la flux
  - creşte volumul rezidual (VR)
  - creşte capacitatea pulmonară totală (CPT)
  - creşte complianţa statică;

  b) alterări gazometrice (în cazurile grave):
  - scade PaO_2 (N > 95 mm Hg)
  - creşte $PaCO_2$ (N < 40 mm Hg)
  - pH < 7,30 (N = 7,40 ± 0,02)
  - SaO_2 < 85% (N > 95%).

1.2. Diagnosticul astmului între crize

1.2.1. Astmul cu remisiune completă

Clinic, radiologic şi ***funcţional*** – normal.

Necesită **test de provocare nespecific** (cu metacolină sau acetilcolină 1,5 mg) pentru atestarea hiperreactivităţii bronşice; testul este considerat pozitiv cînd declanşează acces de astm, alterînd şi parametrii ventilatorii dinamici (VEMS, Vent. max., DEV) cu minimum 20%.

Scanned with OKEN Scanner

1.2.2. Astmul cu remisiune incompletă (cu fond bronhospastic permanent)

Clinic:

- *subiectiv:* tuse cu expectoraţie, cianoză moderată, dispnee continuă, cu expir prelungit;
- *obiectiv:* torace hiperinflat, hipersonor, raluri sibilante, wheezing;
- complicaţii infecţioase frecvente, favorizate de hipersecreţie şi de defectele de apărare imunologică.

Radiologic: hipertransparenţă + accentuarea desenului bronhovascular.

Spirometric:

- VEMS scăzut;
- VR crescut;
- Vent. mx./minut scăzută;
- test de bronhodilataţie cu β2-agonist (Salbutamol 100 mg) pozitiv = cresc DEV şi VEMS cu mn. 20% la 20' după administrare.

  N.B. În caz de rezistenţă, se repetă după 7-10 zile de tratament cu Prednison 0,75 mg/kgc/zi; ameliorarea cu mn. 15% a parametrilor dinamici (VEMS, DEV) spontan sau la repetarea testului de bronhodilataţie cu β2-agonist va indica un efect de restaurare a sensibilităţii β2-receptorilor.

Gazometric: $SaO_2 < 85\%$.

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

2.1. Astmul extrinsec atopic

2.1.1. Mecanism

Este un răspuns anormal al organismului la contactul cu un alergen care activează o clonă de LyB, determinînd secreţie de reagine (IgE): acestea au o afinitate specială, cu depunere pe mastocite şi bazofile a căror membrană explodează, eliberînd mediatori chimici (acetilcolină, histamină, serotonină, leucotriene, bradikinină, PGF_2).

2.1.2. Prezumţia diagnostică

- caracter alergic pur (neinfecţios) iniţial;
- apariţie la vîrste tinere (sub 45 de ani);
- ancheta anamnestică poate releva antecedente personale sau heredocolaterale alergice;
- eozinofilie (> 600/mm³);
- IgE crescute în sînge;
- teste cutanate pozitive:
  - scratch-test
  - prick-test
  - patch-test
  - IDR.

  N.B. Prick-test-ul cutanat cu citire imediată (15') ar fi cel mai util.

2.1.3. Confirmarea alergenului cauzal

- testul specific de provocare a bronhospasmului (administrare de aerosoli din soluţia de alergen prezumtiv) = pozitiv.

N.B. a) iniţial este un astm alergic pur (cu remisiune completă între crize), dar, ulterior, se poate suprainfecta, devenind astm intricat (cu fond bronhospastic permanent);

b) este unica formă care se poate vindeca!

2.2. Astmul extrinsec neatopic (cu Ac precipitanţi)

2.2.1. Mecanism

Ca răspuns la contactul cu un alergen, în sînge apar Ig anormale, cu formare de *complexe Ag-Ac* cu tendinţă la precipitare pe membrana celulelor-ţintă (bronşice) care sunt distruse, cu eliberare de mediatori chimici bronhoconstrictori.

2.2.2. Particularităţi

- apare de obicei la alergeni profesionali;
- evoluează cu accese paroxistice pe fond bronhospastic permanent.

2.3. Astmul intrinsec

2.3.1. Mecanism (incert)

Şi în acest caz a fost incriminată o reacţie alergică la endoalergeni (produşi de distrugere şi toxine microbiene) formaţi la nivelul spinelor iritative (focare de infecţie amigdaliene, sinusale etc.), deci ar fi un astm infecto-alergic (astm atopic intrinsec).

2.3.2. Particularităţi

- caracter infecţios (provocat sau favorizat de infecţii);
- vîrsta apariţiei: peste 45 de ani;
- clinic – tuse cu expectoraţie mucopurulentă, raluri subcrepitante;
- sputa conţine neutrofile şi agenţi bacterieni;
- evoluţie spre emfizem pulmonar şi CPC (ca de altfel toate formele cu remisiune incompletă între crize).

3. DIAGNOSTICUL DE FORMĂ CLINICĂ

3.1. Astmul alergic

3.2. Astmul infecţios

3.3. Astmul indus de efort

Definiţie: criză bronhospastică cu patogenie neclară, care survine la persoane cu hiperlabilitate bronşică, adesea după efort (în special alergare), şi care poate fi prevenită prin administrare prealabilă de cromoglicat disodic, simpaticomimetice şi anticolinergice, mai puţin prin aminofilină, corticoterapia fiind total ineficientă.

3.4. Astmul cu intoleranţă la aspirină (sau alte analgetice)

- reprezintă o formă particulară de astm neatopic;
- apare de obicei la bolnavi cu rinită, sinuzită, polipi;
- survine la cca 30' după ingestia analgeticului;
- fenomene de însoţire:
  - rinoree

Scanned with OKEN Scanner

- cefalee migrenoidă
- eritem intens al capului
- edeme labiale
- senzaţie de constricţie toracică.

3.5. Astmul profesional

Particularităţi:

- prodroame alergice la locul de muncă: rinoree, salve de strănuturi;
- criza bronhospastică apare la locul de muncă şi cedează la scoaterea din mediu (concedii, week-end);
- certificarea alergenului profesional se face prin:
  - prezenţa alergenului prezumtiv la locul de muncă
  - test de provocare bronşică (+).

4. DIAGNOSTICUL DE SEVERITATE

4.1. Severitatea accesului

CRITERII DE GRAVITATE

A) Clinice

- imobilizare la pat;
- dificultate de a vorbi (vorbire sacadată);
- reducere pînă la dispariţie a wheezing-ului şi tendinţă la tăcere respiratorie;
- utilizarea muşchilor accesori → tiraj supraclavicular şi suprasternal;
- frecvenţa respiratorie ≥ 20/min;
- frecvenţa cardiacă ≥ 120/min;
- puls paradoxal (prin variaţii ale TAs peste 18 mm Hg);
- emfizem subcutanat şi mediastinal asociat;
- pneumotorax asociat;
- tulburări de conştienţă: agitaţie → epuizare, confuzie, comă.

B) Ventilatorii – debit expirator de vîrf (efectuat cu peak-flowmeter Wright) DEV < 150 l/min care nu creşte, după 1h de tratament corect, la peste 50% din valorile teoretice.

C) Gazometrice

- $PaO_2 < 60$ mm Hg;
- $PaCO_2 > 70$ mm Hg;
- pH < 7,30;
- $SaO_2 < 85\%$.

D) Terapeutice – ineficienţa β2-adrenergicelor.

4.2. Severitatea formei clinico-evolutive

(conform Consensului de la Bethesda, 1995)

4.2.1. **Astmul intermitent** (palier 1)

- crize < 1/săpt. (de scurtă durată);
- crize nocturne < 2/lună;
- absenţa simptomelor + probe respiratorii normale între crize;
- DEVa şi VEMSa peste 80% din valorile teoretice, cu variabilitate zilnică sub 20% (N < 10%, în astm > 15%).

4.2.2. **Astmul persistent uşor** (palier 2)

- crize > 1/săpt., dar < 1/zi care pot afecta activitatea fizică şi somnul;
- DEVa şi VEMSa peste 80% din valorile teoretice, dar cu variabilitate zilnică 20-30%.

4.2.3. **Astmul persistent moderat** (palier 3)

- crize cotidiene care afectează activitatea fizică şi somnul;
- crize nocturne > 1/săptămînă;
- necesitate cotidiană de β2-adrenergice;
- DEVa şi VEMSa ≈ 60-80% din valorile teoretice, cu variabilitate zilnică peste 30%, dar cu posibilitate de normalizare terapeutică.

4.2.4. **Astmul persistent sever** (palier 4)

- crize frecvente pe fond bronhospastic permanent;
- crize nocturne frecvente (în fiecare noapte);
- activitatea fizică este limitată notabil;
- DEVa şi VEMSa sub 60% din valorile teoretice, cu variabilitate zilnică peste 30%, fără posibilitate de normalizare terapeutică.

5. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

5.1. Complicaţiile imediate

- pneumotorax spontan
- emfizem subcutanat
- emfizem mediastinal
- fracturi costale

provocate de accese de tuse;

- atelectazie segmentară (obstrucţie bronşică prin dop de mucus).

5.2. Complicaţiile tardive

- suprainfecţie bronşică (astm bronşic intricat) → emfizem → CPC;
- pneumonii intercurente.

5.3. Complicaţiile iatrogene

- prin abuz de corticoizi orali (sistemici):
  - corticodependenţă
  - osteoporoză
  - sindrom cushingoid
  - DZ
  - HTA
  - ulcer
  - tendinţă la infecţii;
- prin abuz de corticoizi topici:
  - candidoză bucală
  - disfonie;
- prin abuz de beta-adrenergice:
  - iritabilitate
  - tremurături digitale
  - crampe musculare
  - tahicardie, extrasistole, creşterea TA
  - pulmon blocat;
- prin abuz de aminofilină:
  - anxietate, iritabilitate, insomnie;
  - convulsii.

Scanned with OKEN Scanner

N.B. *Cauze de deces:*

a) *insuficienţă respiratorie acută* (prin obstrucţie bronşiolară);

b) *oprire cardiacă* (prin administrare rapidă de aminofilină, cu descărcare catecolică brutală consecutivă, în special la coronarieni).

6. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

6.1. Bronşita cronică astmatiformă acutizată (anamnestic)

6.2. Insuficienţa ventriculară stîngă acută (astm cardiac – adesea asociat cu bronhospasm)

6.3. Pneumotoraxul spontan (poate evolua cu insuficienţă respiratorie acută)

6.4. Embolia pulmonară (se poate asocia cu bronhiolospasm)

6.5. Corpii străini endobronşici (wheezing şi stridor unilateral)

6.6. Obstrucţia traheală sau laringeană (dispnee inspiratorie + stridor, dar fără hiperinflaţie)

6.7. Bronhopneumonia cu componentă bronhospastică

6.8. Hiperventilaţia intensă (din acidocetoza diabetică, acidoza renală, intoxicaţii)

6.9. Sindromul de hiperventilaţie de cauză anxioasă (cu alcaloză respiratorie şi tetanie consecutivă)

6.10. Bolile sistemice cu hipereozinofilie (E > 20-30%, > 1000/mm^3)

6.10.1. Sindromul Churg-Strauss

- angeită plurisistemică;
- stare generală alterată;
- bronhiolospasm sever greu receptiv la tratament.

6.10.2. Periarterita nodoasă

- colagenoză cu determinări arteritice pluriviscerale;
- bronhioloobstrucţie cu dopuri mucoide;
- IgE > 3000 mg/100 ml;
- radiologic: infiltrate migratorii recidivante.

6.11. Parazitozele (ascaridioza, trichineloza etc.)

- febră;
- crize bronhospastice + sibilante;
- hipereozinofilie (> 1000/mm^3);
- radiologic: infiltrate fugace.

6.12. Sindromul carcinoid

- crize bronhospastice;
- rash cutanat;
- vărsături, crampe abdominale cu debacluri diareice;
- acid hidroxi-indol acetic urinar crescut;
- bronhoscopia/CT + biopsie tranşează diagnosticul şi stabileşte sediul: pulmonar (periferic sau bronşic central) sau digestiv.

N.B. În orice criză de astm bronşic este obligatoriu examenul radiologic pentru a exclude pneumonia, pneumotoraxul, pneumomediastinul.

TRATAMENT

OBIECTIVE TERAPEUTICE

(după Powels, 1992)

1) controlul simptomelor (inclusiv cele nocturne);
2) prevenirea crizelor;
3) menţinerea funcţiei respiratorii aproape de normal;
4) menţinerea unei activităţi fizice quasi-normale (inclusiv practicarea sportului);
5) evitarea efectelor secundare ale medicaţiei;
6) prevenirea instalării bronhoobstrucţiei cronice ireversibile, invalidante şi a cordului pulmonar cronic;
7) evitarea riscului de moarte subită.

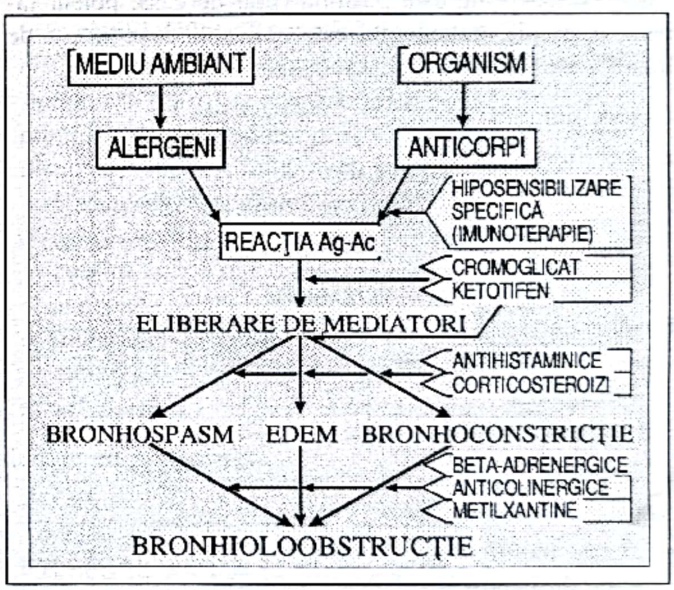


Figura 1.3
Punctele de impact ale medicaţiei antiastmatice

PRINCIPII:

1º **tratament etiologic preventiv** (măsuri antialergice specifice);

2º **tratament citoprotector** – prevenirea apariţiei şi acţiunii mediatorilor chimici (măsuri antialergice nespecifice);

3º **tratament simptomatic** – stoparea sau ameliorarea reacţiei inflamatorii tisulare endogene: edem, secreţie, bronhospasm;

4º **ameliorarea fondului psihoneurovegetativ şi endocrin.**

Scanned with OKEN Scanner

1. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

1.1. Prevenirea expunerii la alergenul cauzal (măsură ideală, dar numai parţial realizabilă):

- evitarea contactului cu alergeni casnici (praf, mucegai) şi profesionali (pulberi industriale, făină, pene, peri de animal, scame), prin schimbarea locului de muncă sau/ şi a locuinţei (există însă şi alergeni ubiquitari şi polialergizări);
- evitarea expunerii la factori ce cresc ventilaţia bronşică (ceaţă, fum, schimbări bruşte de temperatură, iritanţi ai mucoasei nazale, fum de tutun).

1.2. Hiposensibilizarea specifică (imunoterapia)

Principiu: administrare s.c. de doze mici, progresive, de alergen cauzal, pentru a determina apariţia de Ac blocanţi (IgG) care, la expunerile viitoare la Ag, vor fixa aceşti Ag, prevenind reacţia imediată prin Ac de tip IgE (mecanismul este complex şi incomplet elucidat).

Indicaţii: astmul atopic extrinsec la tineri, suficient de jenant dar necomplicat, nedrogat, care nu a fost tratat îndelung cu Prednison, provocat de pneumalergeni naturali a căror excludere nu este posibilă (praf de casă, polen, fanere, acarieni); tratamentul este aplicabil doar în caz de identificare precisă a alergenului trigger.

Contraindicaţii:

a) specifice:
- astm neatopic
- astm sever sau instabil
- astm infecţios
- astm vechi, cu polialergizare;

b) generale:
- afecţiuni disimune
- neoplazii
- angină pectorală
- HTA.

Substanţe folosite:

- *extrase tradiţionale:*
  - produşi apoşi
  - extraşi retard adsorbiţi pe un adjuvant (avantaj: mărirea intervalului între injecţii);
- *extrase modificate* (scad antigenitatea fără a reduce puterea imunogenă, deci capacitatea de a induce Ac blocanţi):
  - tolerogeni (Ag conjugaţi cu polietilenglicol pentru a suprima răspunsul IgE)
  - alergoide (Ag polimerizaţi, cu creşterea consecutivă a greutăţii moleculare, pentru a masca un număr de situsuri antigenice);
- *alergeni purificaţi şi standardizaţi* (ca durată de viaţă şi control al puterii şi reproductibilităţii efectelor).

Metoda de lucru – se desfăşoară în două faze:

I. Inducţia (prin doze progresive)
- metoda lentă tradiţională (în care doza-plafon se atinge în 3-4 luni, aplicabilă ambulator);
- metoda rapidă "rushed" (în care doza-plafon se atinge în 3-4 zile, prin injecţii pluricotidiene, aplicabilă numai în spital).

II. Întreţinerea se aplică în caz de eficacitate, prin repetarea dozei-top regulat, timp de mai mulţi ani.

Cazuri speciale:

- alergenii sezonieri (polen, puf de plop)
  - metoda presezonieră (în care hiposensibilizarea începe cu 3-4 luni înaintea sezonului polenic, continuînd pînă la doza maximă tolerată şi întrerupînd în sezon) – se execută 2-3 ani la rînd
  - metoda cosezonieră (recomandată la cei consultaţi pentru prima oară în sezonul polenic, crescînd progresiv pînă la doza minimă eficace);

  rezultate bune: 80% din cazuri în astmul polenic, dar numai 55-70% din cazuri în astmul de casă;
- astmul cu elemente infecţioase → hiposensibilizarea se face cu autovaccin.

Perspective: administrarea de fragmente Fc, obţinute din molecula IgE, care să blocheze receptorii pentru IgE ai mastocitelor, făcînd imposibilă unirea alergenului cu IgE (Hamburger & Stanworth).

2. TRATAMENTUL PROTECTOR

° CROMOGLICAT DISODIC (Intal, Lomudal)

Mod de acţiune: stabilizează membrana mastocitelor, împiedicîndu-le degranularea şi eliberarea de mediatori chimici; necesită deci administrare *înaintea* expunerii la alergeni sau la efort.

Indicaţii:
- astmul extrinsec atopic pur la tineri (indicaţie principală, rezultate optime);
- astmul infantil;
- astmul la gravide;
- astmul tratat cu Prednison (la apariţia complicaţiilor cortizonice);
- astmul la efort;
- astmul la analgetice.

Mod de administrare: 1 capsulă = 20 mg/4-6h, pulverizată cu ajutorul unui insuflător (*Spinhaler*). Efectul începe la 15', este maxim la 30' şi durează cca 4h.

Eficienţă: după minimum 3 săptămîni de tratament.

Efecte secundare: uşoară sedare, somnolenţă.

° NEDOCROMIL SODIC (Tilade)

Mod de acţiune: asemănător cu cel al cromoglicatului disodic, dar cu eficienţă superioară.

Indicaţii:
- astmul atopic recent instalat sau
- astmul cronic (permite reducerea dozei de corticoizi).

Mod de administrare: similar, 4 mg (2 pufuri) × 2-4/zi.

Scanned with OKEN Scanner

° KETOTIFEN (Zaditen)

Mod de acţiune (asemănător cromoglicatului):
- stabilizează membrana mastocitelor şi a bazofilelor, împiedicînd degranularea şi eliberarea de mediatori chimici;
- inhibă fosfodiesteraza, deci degradarea AMPc;
- antagonist calcic, relaxează musculatura bronşică;
- ar reface receptivitatea β-receptorilor la β-agonişti (deci ar combate tahifilaxia).

Indicaţii:
- astm bronşic cu componentă alergică, de toate tipurile, dar în special astmul la polen (*hay fever*);
- alergodermii.

Mod de administrare: 1 tb = 1 mg × 2/zi p.o., în cursul meselor (mx. 8 mg/zi); efectele benefice apar după mn. 4 săptămîni, permiţînd reducerea dozei de corticoizi.

Efecte secundare: uşoară somnolenţă (doar în primele săptămîni de tratament).

3. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

3.1. Medicaţia beta-adrenergică

Arsenalul terapeutic

Neselective (dau şi efecte secundare cardiovasculare prin β1-stimulare)
° ADRENALINĂ (Epinephrine)

Semiselective (generaţia a II-a – dau efecte secundare moderate)
° ISOPRENALINĂ (Aludrin, Bronhodilatin, Isuprel) – 1h
° ORCIPRENALINĂ (Alupent, Astmopent) – 4h

Selective (generaţia a III-a – fără efecte secundare)
a) cu durată medie de acţiune (6h) şi efect rapid (1-2')
° TERBUTALINĂ (Bricanyl, Brethine)
° FENOTEROL (Berotec)
° SALBUTAMOL (Albuterol, Ventolin, Sultanol)
° CLENBUTEROL (Spiropent)
° PIRBUTEROL
° PROCATEROL
b) cu durată lungă de acţiune (12h) şi efect tardiv (10-12')
° SALMETEROL (Serevent)
° FORMOTEROL (Foradil)
c) cu durată super-lungă de acţiune (24h)
° BAMBUTEROL

Tabelul 1.1

Mod de acţiune:
- stimularea adenilciclazei musculaturii netede, crescînd AMPc intracelular;
- inhibarea degranulării mastocitare (stabilizează mastocitele);
- stimularea mecanismului de autoepurare bronşică mucociliară;
- scăderea exsudării plasmatice.

Indicaţii:
1) preparatele short-acting (SA – *a.* în *Tabelul 1.3.*)
◊ curativ – pentru cuparea rapidă a crizei
◊ preventiv – în asmul indus la efort;
2) preparatele long-acting (LA – *b.* şi *c.* în *Tabelul 1.3.*)
◊ astm moderat sau sever care necesită corticoterapie topică zilnică, în special cînd aceasta nu controlează suficient mai ales crizele nocturne
◊ preventiv – în asmul indus la efort (în iminenţa unui efort prelungit); nu se recomandă în criză!

Efecte secundare:
- *β1-stimularea* (apare la drogurile neselective, la supradozajul drogurilor selective sau la administrarea per linguală); se manifestă prin: anxietate, acrotremurături, palpitaţii, tahicardie → aritmii → angor → moarte subită (prin creşterea consumului de O_2 al miocardului); drogurile neselective (adrenalina, efedrina) sunt contraindicate deci la coronarieni, hipertensivi, hipertiroidieni;
- *tahifilaxia* (rezistenţa la drog consecutivă folosirii prea frecvente) impune ca remedii: schimbarea căii de administrare, schimbarea drogului sau o pauză de mn. 7 zile;
- *inducerea stării de rău astmatic* (consecutivă măririi progresive a dozei, datorită scăderii eficacităţii); mecanismul este neclar, fiind totuşi invocate:
  – blocarea β-receptorilor
  – agravarea dispneei datorită creşterii vîscozităţii mucusului
  – agravarea obstrucţiei prin vasodilataţie bronşică
  – tulburările de distribuţie (ale raportului V/Q – consecutiv vasodilataţiei pulmonare);
- *hipokaliemia.*

Mod de administrare:
a) **per os:**
° SALBUTAMOL 1 cp (2 mg) × 3-4/zi
° TERBUTALINĂ 1 cp (2,5 mg) × 2-3/zi
dezavantaje: efect tardiv, doze necesare mai mari, efecte secundare mai frecvente (anxietate, tremor, HTA, aritmii, angor);
b) **inhalator** (cu ajutorul unui nebulizator presurizat, cu eliminare dozată = *metered dose inhaler*):
– în criză:
° FENOTEROL 1 doză = 200 μg
° SALBUTAMOL 1 doză = 100 μg
se administrează cîte 2 doze
– preventiv:
° SALMETEROL (1 doză = 25 μg), 2 doze/12h (100 μg/zi) în formele moderate şi 4 doze/12h (200 μg/zi) în formele severe.

Atenţie! instruirea bolnavului privind modul de utilizare este esenţială pentru eficienţă: după un expir forţat,

Scanned with OKEN Scanner

se inspiră lent 3-5'' (concomitent cu o apăsare la începutul inspirului), după care se continuă inspirul până la capăt, urmat, după o pauză de cca 10'', de un expir lent şi apoi, după o pauză de 3-5'', de un al doilea inspir lent cu încă o doză (prima administrare ar deschide calea pentru ca particulele să ajungă la locul de acţiune); eficienţa depinde de următoarele condiţii:

- mărimea particulelor să fie sub 1 μ, de aceea nebulizatorul trebuie ţinut la cca 10 cm de gură, eventual cu ajutorul unui dispozitiv intermediar (cameră intermediară de inhalaţie = *spacer*);
- viteza coloanei de aer în cursul inspirului trebuie să fie mică, pentru ca deplasarea aerului să fie laminară (şi nu turbulentă), altfel particulele se depun pe pereţii bronhiilor mari;

Spacer improvizat

Sticlă de plastic de 2000 ml fără dop (diametru optim) care se decupează la mijloc, introducîndu-se jumătăţile una în alta pentru a reduce volumul la 1500 ml; se practică un orificiu la capătul distal în care se introduce piesa bucală a buteliei cu aerosol; se etanşeizează cu leucoplast, la capătul proximal (gîtul sticlei) pacientul va inhala aerosolul.

Mod de utilizare:
- se agită întreg dispozitivul
- se administrează doza necesară în camera de inhalaţie
- expir complet → 3-4 inspiraţii lente şi adînci.

- căile aeriene să fie permeabile, deoarece obstrucţia cu mucus a bronhiolelor scade mult eficienţa, de aceea administrarea i.v. de Aminofilină 240 mg cu 30' înainte este benefică.

N.B. a) utilizarea frecventă şi de lungă durată se face doar asociat cu corticoizi inhalatori (altfel creşte mortalitatea);

b) administrarea parenterală (i.v.) trebuie evitată (risc de reacţii adverse);

c) macrolidele cresc eficienţa β-adrenergicelor;

d) gazul vector folosit în nebulizatoare, ca şi în alte spray-uri – clorfluormetanul –, ar contribui la reducerea stratului de ozon al atmosferei;

e) preparatele cu durată lungă de acţiune se folosesc doar profilactic.

3.2. Medicaţia anticolinergică

° **ATROPINA** (0,5 mg i.v.) a fost mult folosită în trecut, astăzi însă rareori, deoarece efectul benefic este scurt, iar efectele nedorite sunt numeroase:

- creşte vîscozitatea mucusului;
- inhibă mişcarea cililor (favorizînd infecţia);
- tahicardizează;
- alte efecte secundare:
  - retenţie de urină
  - creşterea presiunii oculare (riscantă în glaucom)
  - pareza musculaturii netede intestinale.

° **YPRATROPIUM** (Atrovent-spray)

Mod de acţiune: inhibă competitiv acţiunea acetilcolinei asupra receptorilor colinergici din mastocite şi miocitele bronşice, scăzînd GMPc intracelular şi determinînd bronhodilataţie; ar bloca de asemenea reflexul bronhoconstrictor declanşat de fum, tutun şi SO_2.

Avantaje:

- are efect benefic mai durabil (intră în acţiune în 30-60'' şi durează 8-12h);
- nu are efectele secundare ale atropinei (poate fi deci administrată la prostatici, în glaucom etc.);
- nu dă tahifilaxie;
- poate fi asociată cu simpaticomimeticele şi aminofilina (mecanismul de acţiune fiind diferit).

Dezavantaj: întreruperea bruscă poate da rebound!

Doză: 40 μg × 4/zi.

Indicaţii:

- astmul greu controlabil cu alte droguri (medicament de rezervă!) şi care necesită corticoterapie inhalatorie în doze mari;
- BPOC (unde tonusul vagal este o componentă reversibilă majoră).

° **OXYTROPIUM**

Prezintă avantaje similare, constituind de asemenea un medicament de rezervă. Doza: 100 μg/doză-spray.

3.3. Metilxantinele

° **TEOFILINA** (alcaloid extras din frunzele de ceai) a fost introdusă încă în 1922 de Hirsch; astăzi este preferat derivatul de semisinteză:

° **AMINOFILINA** (teofilin-etilen-diamina) – este mai hidrosolubilă.

Mecanism de acţiune (nu este încă bine elucidat):

- ar bloca receptorii adenozinei;
- ar inhiba fosfodiesteraza, crescînd AMPc intracelular;
- ar transloca ionii de Ca^{2+} intracelular (efect blocant calcic?);
- ar inhiba prostaglandinele.

Efecte utile:

- bronhodilataţie;
- creşterea forţei de contracţie a diafragmului;
- stimularea transportului muco-ciliar;
- scăderea PAP (efect benefic în HTAP din CPC);
- scăderea eliberării mediatorilor mastocitari;
- diuretic şi inotrop (+).

Efecte adverse:

- iritabilitate, anxietate, insomnie (efectele supradozării ceaiului şi cafelei); inapetenţă, greaţă, vărsături;
- cefalee;
- palpitaţii (tulburări de ritm şi chiar FbV cînd este administrată i.v. rapid!);
- reflux gastroesofagian;
- convulsii, comă.

Scanned with OKEN Scanner

Forme de administrare:

- 1 tb = 100 mg;
- 1 fiolă = 240 mg;
- 1 supozitor = 320/360/480 mg;
- 1 tb retard = 100/200/300/400/600 mg.

Posologie:

❒ *Doza de atac (încărcare)*

a) p.o. = 13 mg/kgc/zi, fracționată în 3 prize, fără a depăși 1000 mg/zi;

b) i.v. = 5-10 mg/kgc de greutate ideală (administrare foarte lentă, în cca 20', altfel există risc de FbV!), apoi 0,5-0,6 mg/kgc/h.

❒ *Doza de întreținere* trebuie individualizată, deoarece există numeroși **factori care influențează aminofilinemia:**

◊ *cresc eliminarea* → scad concentrația plasmatică → cresc doza necesară (risc de ineficiență!):
- droguri cu inducție enzimatică: FENOBARBITAL, RIFAMPICINĂ, ETANOL
- medicamente care scad absorbția digestivă a aminofilinei (antiacide cu magneziu)
- fumat
- alimentație hiperproteică/hipoglucidică
- vîrstă fragedă (copii);

◊ *scad eliminarea* → cresc concentrația plasmatică → scad doza necesară (risc de intoxicație!):
- droguri cu inhibare enzimatică: CIMETIDINĂ, ERITROMICINĂ, CLINDAMICINĂ, CIPROFLOXACINĂ, ALLOPURINOL
- cafeaua, ceaiul
- decompensare cardiacă, insuficiență hepatică (metabolizarea hepatică deficitară)
- alimentație hiperglucidică
- infecții virale
- vaccinări
- vîrstă avansată.

Indicații: adițional la pacienții care necesită doze mari de corticoizi topici.

Contraindicații relative:

- hipertiroidism, tireotoxicoză;
- infarct miocardic acut;
- cardiomiopatie hipertrofică obstructivă;
- epilepsie.

N.B. Individualizarea terapiei se face optim prin dozarea aminofilinemiei (valori recomandabile: 10-20 μg/ml; sub 10 μg/ml → ineficiență; peste 20 μg/ml → toxicitate).

° ENPROFILINA – ar avea eficiență mai mare și efecte secundare reduse, fiind recomandabilă în crizele severe.

4. TRATAMENTUL PATOGENIC

4.1. Corticoterapia

Inflamația fiind considerată astăzi elementul-cheie în inițierea și întreținerea astmului, corticoterapia constituie arma esențială a terapiei de fond. Din arsenalul corticoterapic foarte bogat, corticoterapia orală a rămas o medicație de rezervă aplicabilă cazurilor avansate, rezistente, în timp ce corticoterapia inhalatorie constituie tratamentul de bază al majorității cazurilor, iar corticoterapia injectabilă i.v. o armă redutabilă în crizele severe și în starea de rău astmatic.

Arsenalul terapeutic

I. Glucocorticoizi
a) **"de urgență"** (rapid active – administrare i.v.)
° HIDROCORTIZON HEMISUCCINAT
° METILPREDNISOLON (Urbason)
° TRIAMCINOLON (Volon A solubil)
b) **"de durată medie"** (ore,zile – administrare p.o.)
° PREDNISON (Supercortil)
° PREDNISOLON (Supercortizol)
° METILPREDNISOLON (Medrol)
° DEXAMETAZONĂ (Superprednol)
c) **"retard"** (săptămîni – administrare i.m.)
° TRIAMCINOLON (Volon A și B în suspensie)
° METILPREDNISOLON (Medrol-depot)
° BETAMETAZONĂ (Diprophos)
d) **"aerosoli"**
° DEXAMETAZONĂ (Auxizone)
° BETAMETAZONĂ (Bextazol)
° BECLOMETAZONĂ (Becotide)
° FLUNISONID (Broncort)
° BUDESONID (Pulmicort)
II. ACTH sintetic – durată medie sau retard
° TETRACOSACTID (Synacthen, Cortrosyn)

Tabelul 1.2

4.1.1. Corticoterapia inhalatorie (topică)

Mod de acțiune – antiinflamator și (indirect) antibronhospastic:

- stimulează producerea adenilciclazei și scade degradarea AMPc, deci crește AMPc și inhibă eliberarea de mediatori mastocitari;
- inhibă sinteza citokinelor (IL-5);
- inhibă producerea de leucotriene și prostaglandine bronhoconstrictoare;
- previne desensibilizarea β_2-receptorilor și crește exprimarea acestora (previne fenomenul de tahifilaxie).

În consecință, corticoterapia are două scopuri:

a) pe termen scurt scade bronhioloobstrucția prin:
- scăderea secreției de mucus
- scăderea exsudării plasmatice
- bronhiolodilatație (prin creșterea eficienței stimulilor β_2-adrenergici);

b) pe termen lung scade tendința la cronicizare (la remaniere fibroasă).

Scanned with OKEN Scanner

Indicații: astm moderat sau sever (> 2 crize/săptămînă), ori de cîte ori pacienții sunt nevoiți să apeleze zilnic la bronhodilatatoare.

N.B. Corticoizii inhalatori nu au eficiență în criza de astm.

Preparate:

- DEXAMETAZONA – are dezavantajul că traversează mai ușor bariera mucoasei bronșice, putînd avea efecte sistemice;
- BECLOMETAZONA (DIPROPIONAT) – are efecte sistemice neglijabile care apar doar la doze mari (> 1500 μg/zi) – 1 puf Becloforte = 250 μg, 1 puf Becotide = 50 μg;
- BUDESONIDUL – are raportul eficiență/risc similar cu al beclometazonei, iar doza terapeutică este identică;
- FLUTICAZONA (PROPIONAT – Flixotide) – are eficiență de 2,5 ori mai mare decît al beclometazonei, necesitînd doze mai mici, iar inactivarea la primul pasaj hepatic este integrală, de aceea efectele sistemice sunt practic neglijabile; 1 puf = 50 sau 125 μg.

Mod de administrare: cîte 2 doze (de preferință la 5-10' după un β2-adrenergic SA inhalator pentru a crește accesul spre bronhiole) × 2-4 prize/zi, optim sub 500 μg/zi în astmul moderat și 800-1000 μg/zi în astmul sever, mx. 2000 μg/zi, cu tendință de a reduce doza zilnică după cura de atac; în cazul Fluticazonei dozele vor fi în general pe jumătate.

Efecte secundare (la doze peste 800 μg):

- locale:
  - disfonie
  - candidoză orofaringiană
  - afte bucale;
- sistemice (consecutiv absorbției la nivel orofaringian, digestiv, dar și respirator):
  - depresia CSR
  - osteoporoză
  - oprirea creșterii.

Precauții:

- utilizarea camerei de inhalație (spacer) + clătirea gurii cu apă după administrare (pentru reducerea absorbției oro-digestive);
- utilizarea dozei minime eficace (pentru a preveni absorbția respiratorie) pînă la doza de 400 μg/zi (la care nu ar surveni efecte sistemice).

4.1.2. Corticoterapia sistemică

A) Orală

Este indicată doar atunci cînd celelalte mijloace terapeutice sunt depășite, deci în etapele de impas, cînd corticoterapia inhalatorie, chiar la doze înalte (1500 μg/zi), nu mai controlează astmul (forme foarte severe).

Mecanismul de acțiune țintește toate cele trei componente majore ale bronhioloobstrucției:

- edemul ← prin efectul antiinflamator;
- hipersecreția ← scade vîscozitatea (efect calitativ), dar și cantitatea secreției;
- bronhiolospasmul:
  - ← stimularea producerii adenilciclazei și scăderea degradării AMPc conduc la creșterea nivelului acestuia
  - ← creșterea numărului receptorilor β2-adrenergici ai musculaturii
  - ← inhibarea efectului bronhoconstrictor al PGF_2
  - ← inhibarea sintezei de leucotriene și PAF.

Mod de administrare:

- *cura scurtă* (5-10-mx.14 zile): PREDNISON sau – mai bine – PREDNISOLON (care acționează direct, prednisonul devenind activ doar după transformarea în prednisolon la nivel hepatic) – 40 mg/zi în priză unică (dimineața), cu reducere rapidă a dozei;
  indicații: exacerbările astmului, în special în caz de infecții asociate, cu evoluție trenantă (se asociază cu antibiotice);
- *cura lungă*: PREDNISON (sau PREDNISOLON) 1 mg/kgc/zi × 4-7 zile, scăzînd progresiv doza zilnică cu cîte 5 mg/5 zile pînă la 15 mg/zi, apoi cu 2,5 mg/10 zile pînă la doza minimă eficientă (sub 10 mg/zi tratamentul este ineficient); administrarea dozei duble la 2 zile (alternate day therapy) ar reduce efectele secundare metabolice, imunodepresive și cushingoide;
  indicații:
  1. starea de rău astmatic (asociat de la început cu HHC administrat i.v. și continuat după oprirea acestuia)
  2. astm sever, rezistent la tratament
  3. astm corticodependent.

B) Parenterală

a) Terapia de urgență – se administrează i.v. preparate rapid active, fără efecte secundare sau depresive ale CSR:

- HIDROCORTIZON HEMISUCCINAT i.v., 600-800 mg/ziua I: 2-4 mg/kgc în bolus, apoi intermitent (3 mg/kgc/6h) sau continuu (0,5 mg/kgc/h); practic, eficiența se manifestă după cca 2h, însă, dacă după 24h tratamentul nu poate fi întrerupt, se asociază corticoizi topici sau sistemici-orali (asociați de la început în cazurile severe);
  indicații:
  - starea de rău astmatic
  - crize severe sau repetitive, subintrante;
- METILPREDNISOLON HEMISUCCINAT (Solumerdol) 1 f = 150 mg în perfuzie i.v., în ritm de 4-6 mg/kgc/6h;
- DEXAMETAZONĂ (Soludecadron) 1 f = 4 mg în perfuzie, repetabil la 6h (mx. 20 mg/zi).

b) Terapia retard – se administrează 1 f/4-6 săpt. i.m.

Indicații:

1) astmul corticodependent;
2) astmul rezistent la corticoizii topici;
3) astmul cu evoluție sezonieră (polinoze).

- TRIAMCINOLONE-ACETONIDE (Diprophos, Volon A 40) 1 f = 40 mg;
- METILPREDNISOLON-ACETAT (Urbason) 1 f = 40 mg/4-6 săpt.

Efecte secundare:

- ulcer (putînd evolua pînă la hemoragie și perforație);

Scanned with OKEN Scanner

- HTA (în special prin retenţie hidrosalină);
- diabet zaharat;
- osteoporoză (prin afectarea tramei proteice, putînd duce la fracturi spontane, prăbuşiri de corpi vertebrali);
- depresie CSR;
- sindrom cushingoid;
- cataractă (postcapsulară);
- tulburări psihice (euforie sau depresie, pînă la atacuri psihotice);
- creştere ponderală (prin exacerbarea apetitului şi retenţie de lichide);
- încetinirea creşterii (la copii);
- depresie imunitară (ex.: reactivarea tuberculozei).

Măsuri de precauţie:

- evitarea administrării în caz de contraindicaţii (ulcer în antecedente, scăderea toleranţei la glucoză, HTA, osteoporoză, TBC activă, decompensări psihice); *atenţie!* singura contraindicaţie absolută este reprezentată de decompensările psihice în antecedente;
- supravegherea toleranţei (digestivă, TA, G, glicemie etc.);
- dietă cu evitarea excesului de glucide şi reducerea consumului de sare;
- asociere de medicaţie antiulceroasă, calcitonină, antihipertensive etc., în special la pacienţii cu antecedente;
- utilizarea dozei minime eficace;
- reducerea dozei se face lent (datorită depresiei CSR), mai ales în administrările de lungă durată;
- se încearcă înlocuirea cu corticoizi topici sau măcar reducerea dozei prin asociere cu aceştia.

4.1.3. ACTH, Tetracosactid

Mod de acţiune:

- direct: bronhodilatator;
- indirect: creşte secreţia de glucocorticoizi.

Indicaţii:

- stare de rău astmatic (preparatele cu durată medie);
- copii în creştere;
- contraindicaţii ale corticoterapiei (preparatele retard).

Contraindicaţii:

- insuficienţă CSR iatrogenă;
- boli cu retenţie hidrosalină (pe care o accentuează).

Mod de administrare:

❒ *doza de atac* = 0,5 mg/zi × 3 zile (consecutiv) i.m.;

❒ *doza de întreţinere* = 0,5 mg la 2 zile, apoi la 3 zile.

Efecte secundare:

- retenţie hidrosalină;
- hipokaliemie;
- şoc anafilactic.

4.2. Antagoniştii receptorilor leucotrienici

Conceptul patogeniei inflamatorii a astmului bronşic a dus la realizarea unui antagonist selectiv al receptorului cisteinil-leucotrienelor (CysLT1) care să reducă toate cele 3 componente ale obstrucţiei inflamatorii (bronhiolospasmul, edemul, hipersecreţia de mucus).

Antagoniştii receptorilor leucotrienici sunt folosiţi ca alternativă la corticoterapie (în caz de contraindicaţii), dar şi în asociere cu aceasta.

° **MONTELUKAST** (Singulaire)

Indicaţii: profilaxia şi tratamentul cronic al astmului bronşic (inclusiv astmul la aspirină şi astmul la efort, la adulţi şi copii peste 12 ani).

N.B. Nu se administrează în criză.

Mod de administrare: 1 tb = 10 mg/zi p.o. seara la culcare (1 tb = 5 mg la copii).

Efecte secundare:

- (rareori) cefalee, dureri abdominale, greaţă, vărsături, sindrom Churg-Strauss (la reducerea corticoterapiei sistemice);
- interferează citocromul P450 (risc de intoxicaţie la warfarină, fenitoină).

Avantaje:

- nu are efecte secundare notabile (care să impună întreruperea administrării);
- nu are interferenţe medicamentoase notabile (care să impună reducerea dozei);
- nu necesită reducerea dozei la vîrstnici, în insuficienţa renală sau hepatică.

Eficienţă: ar reduce chiar de la prima administrare incidenţa şi gravitatea crizelor bronhospastice, permiţînd reducerea progresivă a dozelor de β2-adrenergice sau şi a dozelor de corticoizi topici sau orali (sau chiar sevrajul cortizonic).

° **ZAARLUKAST** şi **PRANLUKAST** cîte 20 mg × 2/zi ar avea eficienţă şi efecte secundare asemănătoare.

5. ALTE MIJLOACE TERAPEUTICE

5.1. Antihistaminicele, deşi teoretic utile, au o eficacitate practică slabă, putînd chiar dăuna (prin accentuarea uscăciunii mucoaselor şi creşterea vîscozităţii sputei); mai eficiente ar fi:

° CLEMASTINA (Tavegyl-spray) şi

° HISTAGLOBINA s.c., 1 fl/4 zile ar conferi o imunizare antihistaminică.

5.2. Calcium-blocanţii (în special NIFEDIPINA) ar scădea bronhoconstricţia şi ar inhiba eliberarea de histamină; ar fi mai eficienţi în astmul la efort.

5.3. Sulfatul de magneziu 1200 mg i.v. lent (în 20') sau inhalator – ar avea un mecanism de acţiune de tip calcium-blocant, relaxînd musculatura bronşică şi crescînd forţa de contracţie a musculaturii respiratorii.

5.4. Medicaţia antiinfecţioasă (autovaccin, antibiotice, chimioterapice) este absolut necesară în astmul infecţios.

5.5. Fluidifiantele şi expectorantele, drenajul postural, exerciţiile de relaxare şi tehnicile de tuse staccato pot fi de asemenea utile.

Scanned with OKEN Scanner

5.6. Imunomodulatoarele (LEVAMISOL, INTERFERON, supresoare ale IgE) nu au dat rezultate concludente.

5.7. Psihoterapia (asociată eventual cu sedative) este de asemenea benefică.

5.8. Climatoterapia, prin efectuarea de cure în staţiuni balneoclimaterice, dar mai ales prin mutarea domiciliului într-o localitate nepoluată, poate fi de asemenea utilă; în acelaşi scop s-a propus şi speleoterapia (sanatorizarea în saline, pentru a oferi un microclimat cît mai sărac în alergeni).

5.9. Terapii alterne: în cazurile de astm bronşic sever corticodependent dar insuficient controlat sau cu efecte cortizonice intolerabile s-a mai încercat METHOTREXATUL (contraindicat în citopenii, insuficienţă hepatică sau renală, diabet zaharat insulinodependent), sărurile de aur, HIDROXICLOROCHINA, CICLOSPORINA.

TRATAMENTUL STANDARDIZAT PE PALIERE DE GRAVITATE AL ASTMULUI BRONŞIC

(Consensus Bethesda, 1995)

1. Formele intermitente

Tratament de fond: nu este necesar.

Tratament simptomatic:

- β2-adrenergice SA la nevoie;
- β2-adrenergice sau cromoglicat în iminenţa de efort sau expunere la alergen.

2. Formele persistent uşoare

Tratament de fond:

- cortizon → corticoizi inhalatori 200-500 μg + aminofilină LA + cromone
- la nevoie:
  - corticoizi inhalatori 800-1000 μg
  - β2-adrenergice LA inhalator (în special seara) sau β2-adrenergice LA oral
  - aminofilină LA

Tratament simptomatic: β2-adrenergice SA inhalator la nevoie (mx. 4/zi).

3. Formele persistent-moderate

Tratament de fond (cotidian):

- corticoizi inhalatori 800-2000 μg sau/şi
- β2-adrenergice LA (în special seara)
- aminofilină sau β2-adrenergice LA oral

Tratament simptomatic:

- β2-adrenergice SA la nevoie (mx. 4/zi) sau
- anticolinergice (Ypratropium mx. 4/zi).

4. Formele persistent-severe

Tratament de fond (cotidian):

- corticoizi inhalatori 1600-2000 μg
- bronhodilatatoare:
  - β2-adrenergice LA sau/şi
  - aminofilină LA sau/şi
  - β2-adrenergice orale
- corticoizi orali (doza minimă eficace).

Tratament simptomatic: β2-adrenergice SA inhalator la nevoie (mx. 4/zi).

N.B. 1) combaterea factorilor declanşatori este obligatorie pe toate palierele;

2) în caz de control al simptomelor timp de mn. 3 luni, se poate tenta reducerea dozelor;

3) în cazul lipsei de control al simptomelor, se cercetează corectitudinea tehnicii de administrare a medicamentelor şi a combaterii factorilor declanşatori înaintea trecerii la palierul următor.

TRATAMENTUL CRIZEI DE ASTM

1. Oxigen umidificat – pe sondă endonazală, cu debit de 5-6 l/min.

2. Bronhodilatatoare beta-adrenergice – inhalator (ALBUTEROL, SALBUTAMOL, TERBUTALINĂ, FENOTEROL); se administrează iniţial 2 doze (pufuri), apoi se repetă cîte 2 pufuri/15' pînă la ameliorare sau toxicitate (tremurături, tahicardie), apoi cîte 2 pufuri/4h pînă la stabilizare.

3. Aminofilină

a) p.o. (400 mg odată, cca 6 mg/kgc) se absoarbe în cca 20'

sau

b) i.v. (240 mg administrate lent, în 10-20').

Rezultate: asocierea acestor 3 măsuri rezolvă majoritatea crizelor de astm.

În caz de eşec (lipsă de ameliorare patentă în 20-30'), se recomandă **spitalizare de urgenţă:**

1. Se repetă administrarea anterioară:

° AMINOFILINĂ 1 f/6h (mx. 1000 mg/zi);

° SALBUTAMOL sau FENOTEROL cîte 2 doze/6h (inhalator).

2. Corticoterapie i.v. (eventual repetat, la 4-6h), cu efect

Scanned with OKEN Scanner

tardiv (la peste 2h):

- HIDROCORTIZON HEMISUCCINAT 50-100 mg sau
- METILPREDNISOLON 250 mg sau
- SOLUDECADRON 4 mg.

N.B. Şcoala americană recomandă corticoterapie de regulă (HHC 500 mg/6h), deoarece nu se poate prevedea cum va evolua cazul ulterior.

3. **Prednison, cură scurtă** (7 zile), asociat din prima zi corticoterapiei parenterale.

4. **Antibiotice** în caz de spută purulentă şi febră.

Atenţie!
a) a se evita sedativele (dau hipoventilaţie);
b) după administrarea tratamentului iniţial, se va recolta sînge arterial pentru gazometrie, menţinînd $PaO_2 > 70$ mm Hg şi evitînd creşterea $PaCO_2$, deci hipoventilaţia;
c) corticoizii inhalatori *NU* sunt eficienţi în criza de astm!

STAREA DE RĂU ASTMATIC

DEFINIŢIE: acces sever de dispnee care durează cel puţin 24h, refractar la bronhodilatatoarele obişnuite, şi care – prin durată, intensitate şi evoluţie spre coma hipercapnică – ameninţă viaţa bolnavului.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

Tabloul clinic este sugestiv:

- tulburări de conştienţă;
- imposibilitate de a vorbi;
- sudori reci ale feţei şi extremităţilor;
- cianoză;
- absenţa, în mod obişnuit, a tusei şi expectoraţiei (din cauza epuizării);
- murmur vezicular foarte diminuat (prin spasm accentuat), fără raluri sibilante;
- polipnee peste 25/min (dar cu expir prelungit);
- hTA (pînă la colaps);
- tahicardie > 120/min;
- alterări gazometrice:
  - $PaO_2 < 65$ mm Hg
  - pH < 7,3.

În cazurile grave se asociază:

- O hepatomegalie dureroasă şi jugulare turgescente (cord pulmonar subacut);
- O torace blocat, imobil (situaţie gravisimă);
- O encefalopatie hipercapnică (somnolenţă, epuizare, flapping tremor şi, în final, comă).

2. IDENTIFICAREA FACTORULUI DECLANŞATOR

- sevraj brutal al corticoterapiei;
- abuz de β_2-adrenergice fără corticoizi topici asociaţi;
- expuneri prelungite la alergeni;
- traume psihice majore;
- afecţiuni respiratorii grave asociate (bronhopneumonie, pneumotorax).

TRATAMENT

1. ETAPA PREHOSPITALIERĂ (ambulatorie)

- **oxigenoterapie** cu mască, cu un debit de 6-8 l/min;
- **β_2-adrenergice** inhalator sau nebulizat în oxigen (Terbutalină sau Albuterol) ± **Ypratroplum**; în caz de eşec sau intoleranţă inhalatorie se pot administra parenteral;
- **corticoterapie:** HHC 200 mg i.v. rapid sau Metilprednisolon 1 mg/kgc;
- *în caz de colaps*: ADRENALINĂ 0,5-1 µg/kgc/min i.v. sau s.c. 0,3 ml din soluţia 1‰ la fiecare 15-20'.

2. ETAPA HOSPITALIERĂ (în serviciu ATI)

1) Monitorizare

- la fiecare 15 minute:
  - numărul de respiraţii/minut
  - frecvenţa cardiacă
  - TA
- la fiecare oră:
  - $PaCO_2$
  - PaO_2
  - pH sanguin
- la fiecare 8 ore:
  - Na^+
  - K^+

2) Hidratare (pentru a facilita eliminarea sputei hipervîscoase)

- Glucoză 5% 2 părţi + NaCl 9‰ 1 parte, 2,5-5 l/zi;
- $NaHCO_3$ 42‰ 1 mEq/kgc sau THAM 250 ml, administrat în primele 30', pentru a menţine pH = 7,42-7,45 (cu precauţie însă, deoarece creşterea pH scade sensibilitatea centrilor respiratori → risc de apnee!).

3) Corticoterapie – HHC 500 mg/4-6h i.v. + PREDNISON 1-1,5 mg/kgc/zi (asociate de la început!); după obţinerea ameliorării, se renunţă la HHC, păstrînd corticoterapia p.o. în aceeaşi doză timp de 3 zile, după care se reduce treptat.

4) Oxigenoterapie 6-8 l/min, umidificat, pe sondă endonazală, intermitent, cu pauze la 15-30' (*atenţie!* administrarea continuă prezintă risc de apnee, deoarece, în condiţii de hipercapnie, doar hipoxemia stimulează centrii respiratori! riscul este totuşi mult mai mic decît în bronşita cronică). Este considerată eficientă cînd cresc SaO_2 peste 90% şi PaO_2 peste 80 mm Hg.

Scanned with OKEN Scanner

5) Metilxantine: AMINOFILINĂ 480 mg i.v. în cca 20', apoi întreținere cu 0,5 mg/kgc/h în perfuzie i.v. (mx. 1200 mg/zi) sau ENPROFILINĂ.

6) Antibiotice – AMPICILINĂ sau OXACILINĂ, asociate cu GENTAMICINĂ – se administrează de rutină, dar sunt ferm indicate în caz de spută purulentă, complicații pulmonare, intubație + ventilație asistată.

7) Ventilație asistată, cu presiune intermitent pozitivă, asociată cu aerosoli bronhodilatatori; în extremis (detresă respiratorie severă, creștere progresivă a $PaCO_2$, tulburări de conștiență, epuizare) → intubație + ventilație artificială.

A se evita:

1. Sedativele și hipnoticele.
2. Simpaticomimeticele (exceptînd cazul persoanelor care nu le-au mai folosit anterior).
   N.B. β_2-adrenergicele se pot administra doar la cei care nu le-au mai folosit anterior: fie nebulizare pe sondă, fie i.v. (Salbutamol 0,1-0,2 μg/kgc/min).
3. Aspirina.
4. Penicilina (risc de hipersensibilizare preexistentă).
5. Oxigenoterapia continuă, nesupravegheată.

Scanned with OKEN Scanner

2. BRONŞITA CRONICĂ

DEFINIŢIE: inflamaţie cronică nespecifică a peretelui bronşic, cu alterarea structurilor mucosecretante, manifestată clinic prin tuse cu expectoraţie, cu evoluţie cronică de minimum trei luni pe an, timp de minimum doi ani consecutiv (excluzînd alte cauze ca tuberculoza, bronşiectazia etc.).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

Anterior, se considera că procesul inflamator evoluează descendent în lungul arborelui bronşic, afectînd iniţial bronşiile mari, apoi bronşiile mijlocii şi, în final, bronşiolele şi parenchimul pulmonar.

Conform acestui concept, afecţiunea ar evolua stadial astfel:

1. **Stadiul de inflamaţie a bronşiilor mari**, caracterizat prin episoade de tuse cu expectoraţie mucopurulentă, neînsoţite de dispnee sau alte tulburări funcţionale.

2. **Stadiul de bronho-bronşiolită obstructivă**, în care, consecutiv obstrucţiei bronşiolare prin spasm, hipersecreţie şi edem, se produce o hiperinflaţie alveolară, cu ruptură de septuri şi emfizem consecutiv; acest proces ar determina reducerea patului vascular şi tulburări de difuziune; obstrucţia fiind inegal distribuită, ar apărea şi tulburări de distribuţie prin ventilarea inegală a alveolelor, cu alterarea raportului ventilaţie/perfuzie şi hipoventilaţie alveolară difuză; aceasta ar determina hipoxie şi hipercapnie, precum şi hiperventilaţie compensatorie globală, cu creşterea travaliului muşchilor respiratori. Caracteristică acestui stadiu ar fi apariţia emfizemului şi a dispneei de efort, deci a insuficienţei respiratorii cronice.

3. **Stadiul de bronho-bronşiolită obstructivă cu HTAP**, în care hipoxia alveolară (prin reflex van Euler-Liljenstrand) şi hipoxemia capilară pulmonară (prin reflex Cournand) ar declanşa spasm al arteriolelor pulmonare, deci HTAP şi suprasolicitare consecutivă a ventriculului drept → CPC.

Actualmente, se consideră că există de fapt două forme clinice evolutive distincte: *bronşita cronică simplă* şi *bronşita cronică obstructivă*. În consecinţă, problemele de diagnostic ar fi următoarele:

1. FORMA CLINICO-EVOLUTIVĂ

1.1. Bronşita cronică simplă se caracterizează prin inflamaţie cronică, cu hipertrofia glandelor mucoase şi multiplicarea celulelor cu mucus din epiteliul bronşic, determinînd bronhoree cronică, cu dificultăţi de eliminare prin coafectarea aparatului ciliar; staza secreţiei favorizează suprainfecţiile (acutizările). Nu se însoţeşte de dispnee, tulburări de ventilaţie sau gazometrice. Riscul major ar fi reprezentat de apariţia unui cancer bronşic primitiv, cu punct de plecare de pe plajele de metaplazie epitelială.

1.2. Bronşita cronică obstructivă ar debuta printr-o inflamaţie a bronhiolelor cu diametru sub 2 mm (*boala bronhiilor mici*) – stadiu subclinic, cu evoluţie de ani de zile, prezent la fumătorii cronici, total asimptomatic şi decelabil doar prin investigaţii respiratorii speciale (volumul de închidere, complianţa dinamică la viteze mari). Importanţa deosebită a acestui stadiu ar consta în aceea că suprimarea factorilor de agresiune bronşică (în special a fumatului) ar determina vindecarea. În caz contrar, evoluţia ulterioară a bolii s-ar încadra perfect în tipul B (cu predominanţă bronşitică) al clasificării BPOC după Fletcher (*blue bloater* = "albastru buhăit"), evoluînd cu insuficienţă respiratorie cronică şi CPC.

CONCEPTUL DE BPOC sau bronhopneumopatia obstructivă cronică = nume generic dat unui grup de afecţiuni care au în comun sindromul obstructiv cronic (cu scăderea VEMS) cuprinzînd bronşita cronică, emfizemul pulmonar şi, într-o anume măsură, astmul bronşic, care pot evolua separat dar de obicei se intrică şi se condiţionează reciproc. Obstrucţia este primitivă, cronică, progresivă şi ireversibilă; asocierea hiperreactivităţii bronşice conferă obstrucţiei un grad de reversibilitate parţială.

Critica definiţiei – se operează cu criterii diferite: astmul bronşic se defineşte ca o tulburare funcţională, emfizemul ca o entitate anatomică, bronşita ca o entitate clinică – ceea ce face ca unii să conteste acest concept; în ciuda acestor critici, conceptul revine în forţă în ultimii ani ca o incontestabilă realitate practică.

Morbiditate:

- SUA: 14 milioane de pacienţi (bărbaţi: 4-6%, femei: 3%);
- România: 4,6% la bărbaţi şi 2,3% la femei (peste 40 de ani).

Scanned with OKEN Scanner

Mortalitate:
- SUA: a 4-a cauză de deces (18,6‰ de locuitori);
- Comunitatea Europeană: a 3-a cauză de deces (20‰);
- România: 20‰ la bărbaţi şi 5‰ la femei.

CLASIFICAREA TIPULUI DE BPOC (Fletcher)

Tipul A: cu predominanţa emfizemului (*pink-puffer* = "roz gîfîitor")
- clinic:
  - dispnee de efort progresivă cu evoluţie îndelungată şi rare episoade bronşitice cu expectoraţie redusă → diagnostic tardiv (≥ 60 de ani)
  - tahipnee cu expir prelungit şi buze protruzionate (pentru a evita colapsul bronhiolar expirator);
- obiectiv: emfizem (hiperinflaţie) prin creşterea presiunii intrabronşice;
- radiologic:
  - hipertransparenţă + bule de emfizem
  - cord "în picătură" (verticalizat);
- gazometric:
  - hipoxemie moderată (PaO_2 = 65-75 mm Hg)
  - hipercapnie moderată ($PaCO_2$ = 45-50 mm Hg);
- hematocrit: 35-45%;
- evolutiv: CPC tardiv instalat (terminal).

Tipul B: cu predominanţa bronşitei (*blue bloater* = "albastru buhăit")
- clinic:
  - de obicei vechi fumător: ≥ 20 ţigarete/zi × ≥ 20 de ani
  - episoade bronşitice repetate → diagnostic precoce ≈ 50 de ani; prezentă iniţial în sezonul rece, tusea se permanentizează, precedînd apariţia dispneei
  - dispneea progresivă şi cianoza exprimă o insuficienţă respiratorie progresivă severă
  - expectoraţie purulentă, abundentă în sezonul rece (în restul timpului – peste 30 ml/zi)
  - raluri bronşice pe ambele arii pulmonare;
- radiologic: desen bronhovascular accentuat + cord mare;
- gazometric:
  - hipoxemie severă (PaO_2 ≈ 45-60 mm Hg)
  - hipercapnie moderată ($PaCO_2$ ≈ 50-60 mm Hg);
- hematocrit: 50-55%;
- evolutiv: CPC apare mai timpuriu (HTAP precoce).

2. DIAGNOSTICUL DE ACUTIZARE BRONŞITICĂ

- factorul cauzal:
  - viroze respiratorii
  - infecţii bacteriene ale căilor aeriene superioare
  - inhalare de gaze toxice
  - expunere la alergeni;
- accentuarea tusei, cu creşterea volumului expectoraţiei (peste 30 ml/zi);
- apariţia sau accentuarea dispneei ± wheezing;
- (eventual) subfebrilitate sau chiar febră.

3. DIAGNOSTICUL FUNCŢIONAL

3.1. Gradul şi mecanismul insuficienţei respiratorii

- clinic – **dispnee:**
  gr. 1 - la urcat 2-3 etaje sau la alergare pe teren plat;
  gr. 2 - la mers pe teren plat (cu persoane de aceeaşi vîrstă);
  gr. 3 - la mers pe teren plat, în pas propriu;
  gr. 4 - la îmbrăcat şi spălat;
  gr. 5 - în repaus.
- **tulburări de ventilaţie:**
  - *creşterea parametrilor statici* (consecutiv emfizemului, care face ca plămînul să fie hiperdestins):
    → volumul rezidual (VR)
    → capacitatea pulmonară totală (CPT)
    → capacitatea reziduală funcţională (CRF) = volumul static la care presiunea aplicată pe torace de musculatura respiratorie se echilibrează cu presiunea intratoracică;
  - *scăderea parametrilor dinamici* (bronhioloobstrucţia face dificilă expulzia aerului alveolar):
    → VEMS
    → DEV (debitul expirator de vîrf)
    → Vent. max.;

  N.B. VEMS rămîne parametrul cu valoare practică în aprecierea severităţii BPOC; în mod normal, la adultul în vîrstă de peste 35 de ani, nefumător, VEMS scade cu 25-30 ml/an, în timp ce în BPOC scăderea este de peste 50 ml/an (*rata de declin*).
- **tulburări de distribuţie** (perturbarea raportului ventilaţie/perfuzie alveolară), decelabile fie prin tehnici cu Xe^{133}, fie prin măsurarea eliminării de N_2 după o inhalaţie unică de O_2 100%, fie prin timpul de echilibrare a unui gaz inert (He);
- **tulburări de difuziune alveolo-capilară** (pentru CO_2);
- **tulburări gazometrice:**
  - stadiul I → hipoxemie
  - stadiul II → hipoxemie + hipercapnie.

  N.B. Gazometria constituie un mijloc esenţial de monitorizare în formele severe cu obstrucţie importantă.

3.2. Atestarea existenţei HTAP şi HVD (*v. Cordul pulmonar cronic*)

4. STADIALIZAREA BPOC (conform *Consensului Naţional, 1998*)

Stadiul I (forma uşoară cu simptome permanente)
◊ dispnee gr. 1 sau absentă;
◊ VEMSa > 60% VEMSt;
◊ gazometrie normală;
◊ capacitate de efort păstrată;
◊ calitatea vieţii puţin influenţată.

Stadiul II (forma moderată cu simptome permanente)
❖ dispnee gr. 2-3 ± wheezing;
❖ VEMSa = 40-60% VEMSt;

Scanned with OKEN Scanner

- hipoxemie;
- capacitate de efort redusă;
- calitatea vieţii influenţată + consum important de medicamente.

Stadiul III (forma severă)

- dispnee gr. 3-5;
- VEMSa < 40% VEMSt;
- hipoxemie severă;
- incapacitate de efort;
- calitatea vieţii sever afectată + consum mare de medicamente.

5. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

5.1. Infecţiile respiratorii

- pneumonii;
- bronhopneumonii;
- bronşiectazie.

5.2. Cordul pulmonar cronic (principala cauză de deces).

5.3. Encefalopatia hipercapnică

- iniţial:
  - cefalee
  - somnolenţă diurnă + agitaţie nocturnă
  - diminuarea atenţiei
  - perturbarea scrisului
  - exoftalmie;
- ulterior: sindrom confuzional (dezorientare temporo-spaţială, amnezie retrogradă);
- final: comă.

5.4. Insuficienţa respiratorie acută (declanşată de episoade infecţioase, oxigenoterapie continuă, sedative):

- respiraţie superficială, tahipneică;
- reducerea tusei şi expectoraţiei;
- apariţia sau accentuarea cianozei;
- utilizarea musculaturii respiratorii accesorii + tiraj;
- disfuncţia musculaturii accesorii abdominale (mişcare paradoxală în inspir);
- tahicardie.

5.5. Gastrite, ulcer gastric sau duodenal (în legătură cu hipersecreţia acidă datorată cantităţii mari de acid cabonic – precursor al HCl – în plasma bronşiticilor).

6. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

6.1. Alte cauze de expectoraţie cronică

- TBC pulmonară;
- cancer bronhopulmonar;
- abces pulmonar cronic;
- bronşiectazie.

6.2. Alte cauze de dispnee cronică

- cardiopatii ale inimii stîngi;
- anemii grave;
- scleroze pulmonare;
- PAN.

N.B. În caz de exacerbări pot apărea mici hemoptizii, iar în stadiile avansate anorexie şi scădere ponderală, tabloul pretînd la confuzie cu TBC sau cancerul bronhopulmonar.

PROFILAXIE

1. PROFILAXIA PRIMARĂ (a îmbolnăvirii)

- tratamentul corect al bronşitelor acute (postvirotice sau din cursul bolilor infecţioase ca rujeola, tusea convulsivă etc.), precum şi al tuturor infecţiilor respiratorii acute şi cronice (inclusiv TBC);
- evitarea fumatului (inclusiv fumatul pasiv, mai ales la copii);
- evitarea frigului, umezelii, pulberilor, gazelor la cei cu bronşite acute sau crize astmatiforme;
- salubrizarea locuinţelor şi igienizarea locurilor de muncă.

Atenţie! Aceste măsuri ar fi suficiente pentru vindecarea bolii bronşiilor mici!

2. PROFILAXIA SECUNDARĂ (a acutizărilor)

- evitarea trecerii bruşte de la cald la rece;
- evitarea ingestiei de lichide reci după efort;
- schimbarea locului de muncă sau de reşedinţă dacă acestea prezintă variaţii mari de temperatură, frig, umezeală, expuneri la mucegai, pulberi, gaze, scame;
- suprimarea autopoluării prin fumat;
- imunizare (la subiecţi imunocompetenţi sub 55 de ani):
  - vaccin antipneumococic (o dată în viaţă)
  - vaccin antigripal (în fiecare an, de preferinţă în luna noiembrie).

Sevrajul tabagic

Suprimarea fumatului este un element-cheie pentru succesul profilaxiei primare şi secundare, constituind principalul factor de risc în BPOC (15% dintre fumători dezvoltă boala).

Rolul medicului curant este extrem de important, dar succesul epidemiologic depinde în mare măsură de funcţionarea unor programe comunitare.

Medicul trebuie să informeze pacientul cu răbdare în privinţa consecinţelor nefaste ale fumatului atît în general, cît şi în situaţia concretă a maladiei acestuia; discuţia trebuie reluată la fiecare consultaţie. Pentru a fi credibili, medicii trebuie însă să renunţe ei înşişi la fumat. Bolnavul trebuie informat de asemenea asupra:

1) eventualei necesităţi a unor tentative repetate de sevraj, precum şi asupra riscului de supraevaluare a capacităţii de control a abstinenţei (o singură ţigară poate compromite rezultatele);
2) eventualelor efecte adverse ale sevrajului:
   - iritabilitate, astenie, depresie, somnolenţă

nr. 152024

Scanned with OKEN Scanner

- în a 3-a săptămînă de abstinenţă expectoraţia se elimină mai greu, iar fumatul o facilitează (trebuie asociate fluidifiante şi aport crescut de lichide)
- tendinţă la îngrăşare;

3) efectelor benefice imediate:
- halena devine mai puţin rău-mirositoare
- percepţia gustativă se ameliorează.

N.B. Nicotina determină un grad ridicat de dependenţă datorită eliberării de endorfine şi catecolamine, de aceea este necesară o pregătire psihologică pentru a persevera în caz de eşec, recurgînd eventual şi la proceduri substitutive:

Tehnici de ajutor:
- proceduri substitutive de aport al nicotinei: gumă de mestecat, timbre (patch transdermic), soluţii nazale, inhalatori bucali; eficienţa acestora nu trebuie supraevaluată, o oprire continuă şi totală de 1 an prezice însă o abstinenţă durabilă.
- prevenirea efectelor organice ale sevrajului (reacţiile vegetative) cu CLONIDINĂ 0,100 mg × 2/zi p.o. sau în patch-uri transdermice;
- anxietatea reacţională ar beneficia de BUSPIRONĂ (blocant al receptorilor 5HT-1A presinaptici) 5 mg × 3/zi, putîndu-se creşte doza (la fiecare 3 zile) pînă la mx. 45 mg/zi;
- monitorizarea tentativei de sevraj (legătură telefonică cu medicul curant care ar trebui să revină cu telefoane de control);
- recurgerea la nevoie la ajutorul unui psihoterapeut (în unele ţări funcţionează hot-line-uri pentru foştii fumători care, în momente de criză, pot solicita ajutor medical şi psihologic);
- psihoterapia de grup – ar avea eficienţă superioară;
- schimbarea percepţiei sociale a tabagismului prin:
  - mediatizarea efectelor nocive ale fumatului
  - protecţia nefumătorilor în zonele publice
  - reglementarea publicităţii şi inscrierea pe fiecare pachet a unui avertisment cu privire la consecinţele fumatului
  - creşterea preţului de vînzare a ţigaretelor (eficientă în special pentru adolescenţi)
  - implicarea activă a medicilor, cadrelor didactice şi diverselor asociaţii în programele comunitare antitabagice.

N.B. Rezistenţa la sevraj ar fi adesea, în mod paradoxal, mai mare la bolnavi decît la persoanele aparent sănătoase (după un an, rata succesului ar fi de 16-17% la primii, faţă de 40-50% la ultimii), probabil datorită profilului psihologic particular, mai fragil al bolnavilor: anxioşi, deprimaţi, cu probleme de inserţie socială (Hirsch, 1993).

TRATAMENT

OBIECTIVE (Consens):

1. ameliorarea simptomelor şi a calităţii vieţii;
2. ameliorarea funcţiei pulmonare şi reducerea ratei de declin a acesteia;
3. prevenirea şi tratamentul exacerbărilor şi complicaţiilor.

Spitalizarea este indicată în caz de:
- acutizare însoţită de febră, expectoraţie abundentă, insuficienţă respiratorie acută;
- complicaţii: pneumonii, bronhopneumonii, insuficienţă cardiacă, trombembolism pulmonar;
- agravare iatrogenă (hipnotice, tranchilizante, diuretice).

1. DIETA

Dieta a fost multă vreme neglijată. S-a dovedit însă că atît *malnutriţia*, cît şi *obezitatea* au efecte defavorabile:
- ***malnutriţia*** – prezentă în cca 50% din cazurile de BPOC severă – favorizează reducerea şi slăbirea musculaturii respiratorii, agravînd disfuncţia ventilatorie; alimentaţia normoproteică, hiperlipidică şi hipoglucidică (pentru a evita hiperproducţia de CO_2) va avea efect corector;
- ***obezitatea*** trebuie combătută eficient (vezi capitolul respectiv), rolul ei în disfuncţia respiratorie fiind cert.

Tulburările hidroelectrolitice (K^+, Ca^{2+}, P^{3+}) trebuie identificate şi corectate deoarece pot afecta de asemenea dinamica musculaturii.

2. ARSENALUL TERAPEUTIC (după R. Păun)

1. Dezobstrucţia bronşiolară:
- antiinfecţioase;
- bronhodilatatoare;
- fluidifiante, expectorante, mucolitice;
- corticoizi.

2. Ameliorarea schimburilor respiratorii şi restabilirea homeostaziei sanguine:
- oxigenoterapie;
- analeptice respiratorii;
- corecţia hipercapniei şi acidozei;
- corecţia tulburărilor circulatorii;
- dietă hiposodată;
- sîngerări;
- diuretice + cardiotonice;
- anticoagulante.

3. Ameliorarea funcţiei ventilatorii prin mijloace de consolidare:
- gimnastică respiratorie;
- gimnastică medicală;
- climatoterapie.

2.1. Dezobstrucţia bronşică

2.1.1. Tratamentul antiinfecţios

2.1.1.1. Tratamentul puseului de acutizare este justificat de intensificarea dispneei, aspectul purulent sau creşterea volumului expectoraţiei

La bolnavii afebrili – timp de 10-14 zile:
- COTRIMOXAZOL (sulfametoxazol 400 mg + trimetoprim 80 mg) 2 cp/12h sau
- NIBRISIM (sulfadiazină 450 mg + trimetoprim 150 mg) 1 cp/12h sau
- VIBRAMICINA (Doxiciclină) 1 cp = 100 mg/12h în prima zi, apoi 1 cp/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste medicamente pot asigura o lungă perioadă de ameliorare; pot fi utile de asemenea: CLORAMFENICOLUL (dar este medulotoxic!), AMOXICILINA (2-3 g/zi) sau AMOXICILINA-CLAVULANAT (500 mg/8h), iar în caz de rezistență sau hipersensibilitate – ERITROMICINA (3-4 g/zi) sau AZITROMICINA (500 mg/zi).

La bolnavii febrili, cu alterarea stării generale, optim ar fi tratamentul după antibiogramă (ca în bronhopneumonii):

° AMOXICILINĂ 500 mg/6h sau

° AMPICILINĂ 1000-1500 mg/6h i.v. sau,

în caz de rezistență, cefalosporine din generația a III-a:

° CEFUROXIM 1500 mg/8h i.v.

° CEFTRIAXONĂ 1000-2000 mg/12-24h i.v.

° CEFOTAXIM 1000 mg/4-6h i.v. sau i.m.

° CEFAMANDOL 2000 mg/6h i.v.

± aminoglicozide în microperfuzii (administrarea direct i.v. are efect iritant, riscîndu-se compromiterea venei).

2.1.1.2. Tratamentul între puseele de acutizare

Au fost recomandate (fără a exista consens unanim) profilaxia infecțiilor bacteriene (cu vaccin antipneumococic) și virotice (cu vaccin antiviral), administrarea profilactică de chimioterapice (Sulfametoxidiazină 1 g/zi sau Cotrimoxazol 2 cp/zi) sau antibiotice (Ampicilină 1 g/zi sau Doxiciclină 100 mg/zi) cîte 10 zile pe lună în cursul iernii sau chiar (în Marea Britanie) în administrare continuă.

2.1.2. Tratamentul bronhodilatator

Este recomandabil permanent în BPOC (obstrucția bronșiolară fiind permanentă) spre deosebire de astmul bronșic, dar eficiența este mai slabă deoarece obstrucția este în mare măsură ireversibilă (răspunsul favorabil are semnificație de prognostic bun).

- ANTICOLINERGICE, de preferință Ypratropium (care usucă mai puțin mucoasele decît Atropina), sau combinații anticolinergic + β2-adrenergic (tip Berodual – fenoterol + ypratropium), cîte 2 pufuri × 3-4/zi (chiar și în monoterapie, anticolinergicele ar fi mai eficiente decît β2-simpaticomimeticele și ar fi recomandate ca bronhodilatatoare de primă intenție);
  - ° YPRATROPIUM presurizat (40 μg/doză) – 2 doze/6h; preparatele mai noi din această clasă (OXITROPIUM, FLUTROPIUM) nu au demonstrat beneficii suplimentare substanțiale, exceptînd TIOTROPIUM care ar avea eficiență sporită și durată de acțiune mai lungă;
- β2-ADRENERGICELE, preferabil în aerosoli dozați:
  - ◊ β2-agoniști SA (cu efect rapid) – preferați ca tratament simptomatic acut:
    - ° SALBUTAMOL presurizat (100 μg/doză) – 2 doze/4-6h (fără a depăși 12 doze/zi)
    - ° TERBUTALINĂ presurizată (250 μg/doză) – 2 doze × 2-4/zi (mx. 2000 μg/zi)
    - ° FENOTEROL (100 sau 200 μg/doză) – 2 doze × 4/zi;
  - ◊ β2-agoniști LA – preferați în special în tratamentul dispneei nocturne:
    - ° SALMETEROL 50 μg/12h;
- AMINOFILINA, administrabilă p.o. – 200-400 mg/zi (retard) –, intrarectal sau, la nevoie, parenteral, este recomandabilă în special pentru controlul crizelor nocturne (preparatele retard) sau în asociere cu anticolinergicele sau β2-adrenergicele în cazurile rezistente; practic, se începe cu 1 tb retard (200 mg) la 12h, mărind la nevoie doza cu 100-200 mg/zi la 3-7 zile (10-15 mg/kgc/zi) și fără a depăși 1000 mg/zi (în cazul dozelor mari este recomandabilă dozarea aminofilinemiei).

2.1.3. Tratamentul fluidifiant, expectorant și mucolitic

Arsenalul terapeutic

A. Mucomodificatoare active asupra fazei de gel
I. MUCOLITICE
a) Mucolitice adevărate *Mod de acțiune:* agenți reducători care rup punțile disulfurice dintre două funcții thiol, distrugînd forțele de coeziune intra- și intermoleculare și diminuînd astfel vîscozitatea (= derivați cisteinici cu grupa thiol liberă); ar avea și efect antioxidant ° N-ACETIL-CISTEINĂ (Mucofluid) 200 mg × 2/zi ° ETIL-CISTEINĂ (Mucastatine, Fludixan) ° ERDOSTEINĂ ° MESNA (mercapto-2-etansulfonatul de sodiu) 100-200 mg × 3/zi ° MECISTEINĂ
b) Enzime proteolitice (puțin utilizate deoarece sunt iritante, produc metaplazia epiteliului bronșic și pot da accidente alergice severe): ° ALFA-CHIMOTRIPSINĂ (Chymoral, Chymalgyl) ° ALFA-AMILAZĂ (Maxilase 500) ° BROMELAINĂ (Extranase) ° RIBONUCLEAZĂ (Ribatrane) ° SERRAPEPTAZĂ (Dazen) ° DEZOXIRIBONUCLEAZĂ RECOMBINANTĂ UMANĂ
II. MUCOREGULATOARE *Mod de acțiune:* stimulează secreția sialomucinelor acide prin acțiunea sialtransferazei, restructurează mucusul bronșic, crescîndu-i vîscozitatea și elasticitatea atunci cînd acestea sunt scăzute, ameliorînd transportul muco-ciliar
a) Derivați cisteinici cu grupa thiol blocată: ° CARBOCISTEINĂ 750 mg × 3/zi ° NEZOSTEINĂ ° IETOSTEINĂ
b) Derivați alcaloizi: ° BROMHEXIN (Bisolvon) 30 mg × 3/zi ° AMBROXOL (Mucosolvon) 30 mg × 3/zi
c) Alte preparate: ° EPRAZINONĂ ° SOBREROL

Scanned with OKEN Scanner

B. Mucomodificatoare active asupra fazei de sol

I. AGENŢI TENSIOACTIVI – favorizează alunecarea mucusului pe epiteliul bronşic:

- Clorură de sodiu (inhalator)
- Bicarbonat de sodiu (inhalator)
- Tiloxapol (Alevaire)

II. AGENŢI HIDRATANŢI – cresc secreţia bronşică seroasă prin stimulare vagală:

- Terpinhidrat
- Benzoat de sodiu
- Clorură de amoniu
- Iodură de potasiu
- Acetat de amoniu
- Specii pectoralis (flores tiliae, poligala etc.)
- Uleiuri volatile (guaiacol, eucaliptol, tolu).

Este util cînd secreţiile sunt hipervîscoase sau cînd bolnavul nu are suficientă forţă să le elimine, iar măsurile curente de hidratare (ceaiuri călduţe, umidifierea atmosferei din cameră, inhalaţii de apă cu sare) sunt ineficiente.

Tratamentul mucomodificator are ca scop restabilirea caracterelor rheologice ale secreţiei bronşice, pentru a favoriza transportul (clearance-ul) mucociliar, dar şi penetrabilitatea medicaţiei.

Reamintim că mucusul bronşic are 2 straturi:
- *stratul profund*, fluid, aflat în fază de sol, în care se scaldă cilii şi
- *stratul superficial*, vîscos, aflat în fază de gel, favorizînd transportul mucociliar.

Deci, atît secreţiile hipervîscoase, hiperelastice, cît şi cele hipovîscoase, ultrafluide, sunt greu mobilizabile prin activitatea muco-ciliară, de aceea, în primul caz, vom recomanda mucolitice, care sunt contraindicate însă atunci cînd secreţiile sunt ultrafluide, situaţie în care vom administra mucoregulatori (de obicei la sfîrşitul episodului acut).

2.1.4. Corticoterapia

Acţionează atît ca antiinflamator, cît şi prin sensibilizarea receptorilor β2-adrenergici. Doar 20% dintre pacienţi ar fi sensibili (în general cei la care VEMSa creşte cu peste 25% la administrarea de β2-agonişti inhalator). Corticoterapia este recomandabilă în formele cu accese dispneizante astmatiforme:

- **în episoadele acute:**
  - ° HIDROCORTIZON HEMISUCCINAT 100-200 mg/zi i.v. × 7 zile (pînă la 600-800 mg/zi în cazurile severe) sau
  - ° METILPREDNISOLON 0,5 mg/kgc/6h i.v. × 3 zile sau
  - ° PREDNISON 0,5-1 mg/kgc/zi în cure scurte (mx. 21 de zile), scăzînd doza zilnică progresiv, rapid, imediat ce VEMS creşte cu 15-20% faţă de valoarea iniţială, sau
  - ° DEXAMETAZONĂ/BECLOMETAZONĂ în aerosoli dozaţi, 3-6 prize/zi (800-1600 μg/zi).

  N.B. Corticoterapia orală nu va depăşi 14 zile decît în cazul unei ameliorări patente, cu mn. 20% a VEMS sau DEV, cînd se va reduce la doza minimă eficace; în caz contrar, se va suprima regresiv.
- **în perioadele intercritice:** corticoterapia orală se va evita, administrarea cronică reprezentînd astăzi o excepţie; se recomandă corticoizii topici, inhalator (aerosoli dozaţi) în administrare cronică (mn. 6 luni):
  - ° BECLOMETAZONĂ sau BUDESONID (800-1600 μg/zi);
  - ° FLUTICAZONĂ (doze pe jumătate).

2.2. Ameliorarea schimburilor respiratorii şi restabilirea homeostaziei sanguine

2.2.1. Oxigenoterapia

- **în puseele de acutizare** (obligatoriu după dezobstrucţie!):
  a) *în cazurile cu hipoxemie:* OXIGEN pe sondă endonazală, la presiune de 1 atm, cu debit de 2-4 l/min;
  b) *în cazurile cu hipercapnie gravă* ($PaCO_2 > 70$ mm Hg), administrarea oxigenului va fi intermitentă (cîte 30'), pentru a evita narcoza cu CO_2 sau, şi mai bine, mai ales în cazurile gravisime ($PaCO_2 > 80$ mm Hg; pH < 7,25), ASPIRAŢIE ENDOBRONŞICĂ urmată de RESPIRAŢIE ASISTATĂ MECANIC; ventilaţia mecanică *NU* trebuie să fie excesiv de viguroasă, aceşti bolnavi avînd hiperbicarbonatemie, scăderea rapidă a $PaCO_2$ poate induce *alcaloză severă* (convulsii, comă şi chiar deces); ritmul de administrare a O_2 se reglează în funcţie de: SaO_2, PaO_2 şi pH.
- **în formele cronice severe** ($PaO_2 < 55$ mm Hg sau $SaO_2 < 88\%$ după 3 săptămîni de tratament corect), se recomandă administrarea de O_2 cu debit de 2 l/min timp de mn. 12h/zi (cronic, la domiciliu) folosind REZERVOARE DE OXIGEN sau EXTRACTOARE DE OXIGEN (din aerul atmosferic); această conduită ar determina scăderea Ht, RVP şi PAP, ar creşte difuziunea tisulară a oxigenului şi ar scădea mortalitatea la 1 an cu 50%! (Wiedermann & Matthay, 1989).

Indicaţiile oxigenoterapiei cronice (Matthay, 1992)
1. hipoxemie severă de efort ($PaO_2 < 40$ mm Hg) cu creşterea patentă a toleranţei la efort postoxigenoterapie;
2. hipoxemie severă persistentă ($PaO_2 < 55$ mm Hg) după rezolvarea episodului de acutizare.

Ar beneficia de asemenea cazurile de HTAP cu CPC, policitemie şi hipoxemie nocturnă severă. Nu se prescrie la fumători!

Rezervoarele de oxigen lichid sunt portabile şi se recomandă cînd pacientul părăseşte domiciliul pentru 3-4 ore.

Extractoarele de oxigen reţin azotul (cu ajutorul unui filtru de zeolit) la trecerea aerului atmosferic propulsat de un compresor.

N.B. Controlul eficienţei oxigenoterapiei cronice se face prin evaluarea SaO_2 (*obiectiv:* $SaO_2 > 95\%$).

2.2.2. Ameliorarea distribuţiei

° ALMITRINA BISMESILATĂ (Vectarion) ar şunta zonele hipoventilate, ameliorînd raportul V/Q şi crescînd astfel PaO_2 cu minimum 10 mm Hg; se administrează:
- i.v., în perfuzie, în insuficienţa respiratorie acută (0,5 mg/kgc în 30')

Scanned with OKEN Scanner

– per os, cronic (utilă în special în cursul nopţii), 1 cp (50 mg) × 2/zi × 3-6 luni.

2.2.3. Stimularea centrilor respiratorii

Este indicată mai ales în caz de oxigenoterapie continuă şi de hipercapnie, cînd $PaCO_2 > 70$ mm Hg (risc de stop respirator!):

° DOXAPRAM (Dopram) în perfuzie, solvit în glucoză 5%: 5-7 mg/kgc/24h (100 mg/h) sau per os, 1-3 capsule de 300 mg/zi × 7 zile.

2.2.4. Corectarea acidozei hipercapnice

Eficienţa măsurilor terapeutice rămîne discutabilă.

° ACETAZOLAMIDĂ (inhibitor al anhidrazei carbonice) 1 tb (250 mg) × 3/zi × 7 zile;

° THAM 250-500 ml/zi, i.v. lent (s-ar combina cu H_2CO_3 sanguin, formînd bicarbonaţi).

2.3. Corecţia tulburărilor circulatorii

Poliglobulia secundară hipoxemiei, *acidoza* şi *staza* favorizează fenomene de microagregare, determinînd hipoxie celulară, leziuni endoteliale şi microtromboze, deci un veritabil sindrom de coagulare intravasculară la nivel pulmonar.

2.3.1. Sîngerarea (recomandabilă şi utilizată la bolnavii cu Ht > 60%): 300-400 ml la 2-3 zile, pînă la normalizarea hematocritului; nu se recomandă a fi făcută prea des, deoarece stimulează eritropoieza.

2.3.2. Anticoagulantele

° HEPARINA 50 mg (5000 UI) i.v. la 8h × 10 zile, apoi aceeaşi doză la 12h × 10 zile ar fi o schemă eficientă;

° CALCIPARINA 10.000-15.000 UI s.c. la 12h este mai comod de administrat.

2.4. Ameliorarea funcţiei ventilatorii prin mijloace de consolidare

2.4.1. Gimnastica respiratorie ("reeducarea diafragmului") este cert eficientă, dar numai practicată sistematic şi à la longue, rezultatele devenind vizibile abia după minimum 3 luni, deci cu răbdare şi perseverenţă!

2.4.2. Gimnastica medicală (readaptare progresivă la efort).

2.4.3. Respiraţia cu buzele protruzionate – previne colapsul bronhiolar expirator.

2.4.4. Educarea tehnicii de tuse (pentru a evita accesele violente, se inspiră lent, apoi se expiră iniţial cu glota închisă, apoi cu glota deschisă, de preferinţă ajutat de mici tapotări pe spate pentru a favoriza desprinderea expectoraţiei = tuse asistată).

2.4.5. Drenajul postural nocturn, urmat de toaleta bronşică matinală (inspir profund urmat de tuse forţată).

2.4.6. Terapia ocupaţională vizează prevenirea şi combaterea psihozei de inactivitate; deşi adesea neglijată, **psihoterapia** reprezintă o componentă majoră, majoritatea pacienţilor prezentînd anxietate şi stări depresive legate de reducerea capacităţii de lucru, la care se adaugă diminuarea potenţei sexuale, scăderea performanţei intelectuale şi a încrederii; includerea în programe de psihoterapie individuală şi de grup, suportul medicului, al familiei şi al anturajului, la nevoie antidepresive (cu prudenţă) constituie adjuvante terapeutice importante.

2.4.7. Climatoterapia submontană – în staţiuni plasate la 500-700 m altitudine (Govora, Slănic Moldova).

2.5. Tratamentul chirurgical

2.5.1. Bulectomia a fost recomandată în caz de bule de emfizem gigante care comprimează parenchimul.

2.5.2. Transplantul de pulmon (un singur plămîn) a început să fie practicat fără ca indicaţiile să fie cert stabilite; fiind o intervenţie dificilă, efectuată sub circulaţie extracorporeală, se rezervă cazurilor sub 50 de ani cu HTAP severă; pe termen lung, bronşiolita obliterantă postgrefă limitează succesul.

3. STRATEGIA TERAPEUTICĂ

3.1. Tratamentul exacerbărilor

Exacerbările sunt declanşate de obicei de infecţiile respiratorii supraadăugate care agravează insuficienţa respiratorie şi pot favoriza decompensarea cordului drept; pot interveni şi alţi factori ca trombembolismul pulmonar, decompensarea cordului stîng (în caz de cardiopatie ischemică, HTA, valvulopatii asociate), supradozaj de hipnotice, tranchilizante sau diuretice.

3.1.1. Tratamentul la domiciliu se practică dacă tabloul clinic nu este îngrijorător:

- antibiotice;
- creşterea dozelor de β2-adrenergice sau/şi anticolinergice;
- stimularea expectoraţiei prin mucolitice, fizioterapie, ingestie crescută de lichide;
- eliminarea sedativelor şi tranchilizantelor.

Dacă după 48h de tratament corect starea nu s-a ameliorat, se asociază corticoterapie p.o. 0,5 mg/kgc/zi × 48h.

3.1.2. Tratamentul hospitalier se iniţiază dacă:

a) starea pacientului nu se ameliorează după tratamentul corect la domiciliu (inclusiv cele 48h de corticoterapie asociată) sau

b) de la început în caz de semne de exacerbare severă:
   – febră > 38,5°C
   – dispnee de repaus cu tahipnee > 25/min
   – cianoză
   – puls > 110/min
   – utilizarea musculaturii accesorii expiratorii
   – scăderea reactivităţii la stimuli externi → confuzie → comă

Scanned with OKEN Scanner

- VEMS < 1000 ml
- PaO_2 < 60 mm Hg (SaO_2 < 90%)
- $PaCO_2$ > 45 mm Hg
- alterări radiologice de tip bronhopneumonic.

Mijloace terapeutice:

- oxigenoterapie intermitentă;
- β2-adrenergice sau/şi anticolinergice în doze mari;
- corticoizi i.v.;
- antibiotice;
- heparină;
- corecţia tulburărilor hidroelectrolitice, acidobazice şi nutritive.

În cazurile severe, cu risc vital (comă, stop cardiorespirator) se trece la:

3.1.3. Tratamentul în secţia de terapie intensivă

- medicaţie exclusiv parenterală;
- respiraţie asistată prin intubaţie traheală.

3.2. Tratamentul în funcţie de severitate

3.2.1. Forma uşoară cu simptome variabile

- anticolinergice sau/şi β2-adrenergice, inhalator 1-2 pufuri/6-8h, la nevoie (în cursul accesului bronhospastic);
- aminofilină retard doar la cei care nu acceptă sau nu sunt capabili de a folosi corect aerosolii dozaţi.

3.2.2. Forma uşoară cu simptome permanente

- anticolinergice 2 pufuri la 6-8h ± β2-adrenergice (asociate într-un singur produs);
- β2-adrenergice pentru efectul mai prompt, la nevoie (pînă la 2 pufuri × 4/zi) sau p.o. dacă răspunsul este insuficient;
- aminofilină retard 200-400 mg × 2/zi în cazurile cu manifestări nocturne sau în caz de răspuns insuficient;
- mucolitice la nevoie.

3.2.3. Forma medie cu simptome permanente

- anticolinergice sau/şi β2-adrenergice (eventual asociate într-un singur produs), inhalator, în doze crescute (eventual β2-adrenergice p.o. la nevoie, fără a depăşi doza maximă sau, mai bne, β2-adrenergice LA);
- aminofilină 400-800 mg/zi;
- corticoizi p.o. în doză de 0,5 mg/kgc/zi × 10-14 zile, scăzînd progresiv şi înlocuind cu corticoizi inhalatori;
- mucolitice (dacă sputa este vîscoasă).

3.2.4. Forma severă

- anticolinergice 2 pufuri/3-4h;
- β2-adrenergice LA;
- aminofilină i.v. (realizînd o concentraţie sanguină de ≈ 10 μg/ml);
- METILPREDNISOLON 50-100 mg/6-8h × 2/săpt., continuat în caz de eficienţă cu corticoizi topici, excepţional corticoterapie orală: PREDNISON 0,5-1 mg/kgc/zi, scăzînd la doza minimă eficace (eventual doză dublă la 2 zile à la longue);
- mucolitice (dacă sputa este vîscoasă);
- antibiotice (dacă sputa este purulentă);
- oxigenoterapie cronică;
- fizioterapie cronică (program de reabilitare).

Atenţie! *Medicamente contraindicate:*
1. bronhoplegice (opiacee, hipnotice, tranchilizante);
2. bronhospastice (efedrina, β-adrenergicele neselective care stimulează α- receptorii, β-blocantele);
3. hipertensoare ale micii circulaţii (fenitoină, nitrofurantoin, busulfan).

4. DIRECŢII TERAPEUTICE NOI

4.1. Agenţii antioxidanţi

Tractul respirator este permanent supus acţiunii toxice a unor poluanţi atmosferici cu efecte biochimice şi celulare oxidante care generează reacţii inflamatorii şi leziuni celulare: fumul de tutun, SO_2, ozonul, N_2O etc. Sistemul de apărare tisular antioxidant se bazează în special pe antioxidanţi enzimatici: superoxiddismutază, catalază şi sistemul glutationului (peroxidaze şi reductaze). Există numeroase substanţe non-enzimatice cu proprietăţi antioxidante (cisteina, vitamina C, vitamina E, carotenul, metionina etc.). Agenţii farmacologici propuşi pînă în prezent sunt reprezentaţi de *N-acetil-cisteină* (cu efect dublu: epurator al oxidanţilor şi precursor al glutationului), *dimetiltiouree* (puternic scavenger, dar cu efecte citotoxice care îi limitează folosirea), *desferoxamină* (de asemenea citotoxic), *allopurinol*, *tobramicină*. Eficienţa lor practică rămîne de demonstrat.

4.2. Agenţii antiproteazici

În mod normal, la nivel alveolar, mici cantităţi de proteaze sunt eliberate şi rapid inactivate de α1-antitripsină. Creşterea proteazelor eliberate (prin acţiunea PMN) sau scăderea antiproteazelor (congenitală sau inactivate de ROL) determină alterarea elastazei. Utilizarea **tamoxifenului** pentru a creşte sinteza hepatică de α1-antitripsină eşuînd, utilizarea de **α1-antitripsină umană purificată** (obţinută din plasmă) sau **pură** (obţinută prin inginerie genică) a fost propusă pentru blocarea evoluţiei emfizemului (i.v. sau inhalator). S-a propus de asemenea **inserarea genei absente a α1-antitripsină** în celulele epiteliului respirator cu ajutorul unui adenovirus în genomul căruia a fost inserată gena absentă. Aceste mijloace terapeutice vizează pacienţii cu deficit de α1-antitripsină (atestat prin dozări specifice sau prin absenţa vîrfului α la electroforeză).

Scanned with OKEN Scanner

3. BRONŞIECTAZIA

DEFINIŢIE: afecţiune în care substratul anatomo-patologic este creşterea calibrului şi deformarea bronhiilor datorită distrugerii componentelor elastice şi musculare din peretele bronşic – consecinţa majoră fiind alterarea mecanismelor de clearance muco-ciliar – şi având drept manifestări clinice hemoptiziile şi/sau inflamaţia bronşică supurativă (bronhoree), cu evoluţie cronică marcată de acutizări şi remisiuni.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

- **Anamneza:** vechi tuşitor (debut insidios), cu episoade bronşitice recidivante (recrudescenţa alternînd cu acalmia), cu pneumonii recidivante în aceeaşi zonă şi hemoptizii repetate, nebacilifere, fără cauză aparentă.
- **Acuze în perioada de stare:**
  - *tuse cu expectoraţie mucopurulentă* abundentă (bronhoree 50-100 ml/zi), în special dimineaţa, favorizată de anumite poziţii, stratificabilă, cu miros fad (cînd fermentează) sau fetid (anaerobi) sau inodoră (atunci cînd drenează bine);
  - *hemoptizii* (determinate de ruperea şunturilor bronho-pulmonare), survenite fie la debut (cu sînge roşu, curat sau închegat – dacă stagnează), fie ca o complicaţie (sînge amestecat cu puroi – 50-70% din cazuri);
  - *dispnee* (numai în caz de bronhopneumonii asociate sau emfizem consecutiv);
  - *dureri toracice* (numai în caz de distensie a bronhiei sau coafectare a pleurei);
  - ± febră (în caz de abces peribronşiectatic sau retenţie de puroi, clasic curba febrilă încrucişîndu-se cu cea a expectoraţiei);
  - ± anorexie (în caz de gastrită prin ingestie de puroi).
- **Examenul obiectiv:**
  - la nivelul pulmonului este sărac şi necaracteristic: uneori *sindrom de condensare* (caracterizat prin fixitatea focarului de crepitante) sau *cavitar* sau *pleural*, eventual raluri subcrepitante sau/şi sibilante;
  - la nivelul mîinilor poate apărea *hipocratism digital.*

1.2. Confirmarea paraclinică

- **Bronhoscopia**, deşi nerelevantă pentru bronşiectazie, este obligatorie, în special în forma focală, pentru elucidarea unei eventuale stenoze (neoplasm ?), stabilirea sediului hemoptiziei, permiţînd şi aspirarea secreţiilor bronşice pentru laborator.
- **Radiologic**, tabloul este necaracteristic, deşi uneori sugestiv:
  - ITN la un bolnav cu bronhoree cronică;
  - imagini areolare ("în rozetă" sau "în fagure de miere") sau în plaje, la una din baze sau la ambele;
  - opacităţi retractile, condensate în lobul mijlociu;
  - accentuarea unilaterală sau focalizată a desenului bronhovascular hilio-bazal;
  - umbre liniare paralele ("şine de tramvai") consecutiv îngroşării pereţilor bronşici;
  - benzi opace groase, uneori ramificate în "degete de mănuşă" (prin menţinerea umplerii bronşiilor).
- **Bronhografia** lipiodolată – unicul EXAMEN DE CERTITUDINE (*golden standard*) – este indicată în special în vederea operaţiei, dar şi în caz de suspiciune de substrat neoplazic.

  Utilitate:
  - atestă dilataţia bronşică;
  - precizează forma anatomo-patologică (ampulară, cilindrică, moniliformă sau chistiformă);
  - precizează sediul topografic şi extinderea.

  Contraindicaţii:
  - bolnavi vîrstnici care nu suportă exereza (exagerează supuraţia, poate produce hemoptizie);
  - intoleranţă la iod sau cocaină;
  - disfuncţie ventilatorie marcată (se efectuează obligatoriu probe ventilatorii în prealabil);

Scanned with OKEN Scanner

– episod febril sau hemoptoic recent (contraindicaţie temporară).

- **Tomografia în axul bronhiei** poate fi relevantă (aspect de umbre liniare paralele – "şine de tramvai").
- **Tomografia computerizată de înaltă rezoluţie** (1,5 mm), fără substanţă de contrast, este preferată fiind comodă, neinvazivă; poate suplini bronhografia (sensibilitate şi specificitate apropiate) în aproape toate cazurile şi, în plus, *nu* are contraindicaţii.
- **Examenul sputei** este util pentru:
  a) diagnosticul diferenţial (absenţa fibrelor elastice pledînd contra abcesului, iar absenţa BK împotriva TBC);
  b) diagnosticul etiologic (permite identificarea germenului şi antibiograma).

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

2.1. Diagnosticul dilataţiei

2.1.1. **Dilataţia primitivă** (congenitală), mai rară, este sugerată de:
- lipsa AP pulmonare (diagnostic de excludere!);
- debut aparent precoce;
- topografie bilaterală;
- AHC bronşiectatice;
- asociere eventuală cu alte malformaţii în:
  – sdr. Kartagener (polipoză nazală şi situs inversus)
  – sdr. Mounier-Kuhn (sinuzită etmoido-maxilară şi dopuri epidermice în conductul auditiv extern)
  – mucoviscidoza (diagnosticabilă prin testul sudorii);
  – deficitul de α_1-antitripsină.

2.1.2. **Dilataţia secundară** (mai frecventă, de obicei unilaterală) poate surveni în:
- obstrucţii endobronşice sau compresiuni exobronşice;
- TBC ganglio-pulmonară de primoinfecţie;
- neoplasm bronşic cu atelectazie subiacentă (bronhoscopia este obligatorie, precedînd chiar bronhografia);
- supuraţie pulmonară cronică (pioscleroză bronşiectaziantă);
- pahipleurită (fibrotoraxul pleurogen tracţionează centrifug bronhia);
- traumatisme toracice;
- corpi străini intrabronşici;
- boli infecţioase anergizante, cu bronşiolită şi tuse chinuitoare, la copii;
- aspergiloză alergizantă cu hipereozinofilie.

2.2. Diagnosticul suprainfecţiei

Examenul bacteriologic al aspiratului bronşic permite identificarea agentului cauzal.

Etiologia cea mai frecventă:
1. stafilococ
2. haemophilus
3. pneumococ
4. pseudomonas

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Complicaţiile locale

3.1.1. **Complicaţiile pulmonare**
- hemoptizii (de obicei moderate);
- abcese peribronşiectatice (rare astăzi, datorită antibioterapiei);
- pneumonii şi bronhopneumonii recidivante;
- scleroză şi emfizem pulmonar consecutiv, generatoare de insuficienţă respiratorie cronică şi CPC.

N.B. Metaplazia epiteliului bronşic poate favoriza apariţia cancerului bronşic!

3.1.2. **Complicaţiile pleurale** – pleurezie purulentă generatoare de piopneumotorax, pahipleurită, fibrotorax şi CPC.

3.2. Complicaţiile la distanţă (rare astăzi):
- abcese metastatice (rinichi, splină, ficat, creier);
- endocardită;
- flebite;
- nefropatii glomerulare sau interstiţiale;
- poliartrită;
- amiloidoză (generatoare de sindrom nefrotic).

4. DIAGNOSTICUL FUNCŢIONAL

Explorarea funcţională respiratorie poate permite:
- decelarea existenţei unei disfuncţii ventilatorii mixte, predominant restrictivă, determinată de fibroza pulmonară, pahipleurită şi emfizem;
- aprecierea rezervei funcţionale respiratorii a pulmonului restant în vederea exerezei (prin *bronhospirometrie separată*).

5. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

5.1. Forma hemoptoizantă
- TBC pulmonară;
- boala mitrală;
- infarctul pulmonar;
- neoplasmul bronhopulmonar;
- bronholitiaza;
- telangiectazia bronşică (în boala Rendu-Osler);
- micozele pulmonare;
- sindromul Goodpasture.

5.2. Forma cu bronhoree purulentă
- bronşita cronică purulentă;
- TBC pulmonară;
- neoplasmul bronhopulmonar suprainfectat;
- supuraţia pulmonară (primitivă sau secundară);
- pleurezia purulentă cu fistulă pleuro-bronşică.

Scanned with OKEN Scanner

PROFILAXIE

1. PROFILAXIA PRIMARĂ

Cuprinde totalitatea măsurilor care combat cauzele ce favorizează dilatația bronșică:

- tratamentul energic al complicațiilor bronhopulmonare ale rujeolei, gripei și tusei convulsive;
- asanarea focarelor de infecție rino-buco-faringiene (acestea favorizînd propagarea descendentă a infecției);
- tratamentul energic al pleureziei (pentru a preveni fibrotoraxul pleurogen);
- extragerea corpilor străini endobronșici;
- tratamentul energic al TBC și al supurațiilor pulmonare;
- igiena și protecția muncii la cei care lucrează în atmosferă poluată;
- depistarea și tratarea sistematică a tușitorilor cronici;
- întreruperea sarcinii la gravidele cu boli infecto-contagioase.

2. PROFILAXIA SECUNDARĂ

- evitarea expunerilor la frig, umezeală, pulberi și substanțe chimice iritante;
- administrarea preventivă de chimioterapice sau antibiotice (*v. Profilaxia secundară a bronșitei cronice*).

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

1.1. Repausul la pat în cursul episoadelor acute febrile este necesar pentru a preveni suprasolicitările funcționale pulmonare.

1.2. Evitarea suprasolicitărilor vocale

1.3. Dieta – alimentație variată, ținînd cont de starea rinichilor și a ficatului, ajustînd cantitatea de lichide în funcție de expectorație:

- reducerea sării și a excesului de lichide în caz de bronhoree abundentă;
- suplimentarea lichidelor în caz de expectorație vîscoasă.

Se interzice consumul alimentelor iritante și al alcoolului!

1.4. Înlăturarea factorilor iritanți bronșici

- fumatul;
- atmosfera poluată;
- variațiile bruște de temperatură.

2. TRATAMENTUL MEDICAL

OBIECTIVE TERAPEUTICE

1) eliminarea cauzei (cînd este posibil), în special a factorului obstructiv;
2) favorizarea drenajului secrețiilor bronșice;
3) combaterea infecției;
4) creșterea rezistenței generale a organismului.

2.1. Tratamentul acutizărilor

2.1.1. Tratamentul antiinfecțios

Există două situații:

a) cînd bolnavul este afebril, iar starea generală este bună, se poate trata în ambulator cu:
- ° TETRACICLINĂ 3-4 g/zi sau
- ° DOXICICLINĂ 200 mg în prima zi, apoi 100 mg/zi sau
- ° COTRIMOXAZOL 2 cp la 12h sau
- ° AMPICILINĂ + CLOXACILINĂ cîte 500 mg/6h;

în caz de spută fetidă, se adaugă
- ° METRONIDAZOL 2 g/zi (8 cp);

b) cînd bolnavul este febril, iar starea generală alterată, se recomandă *spitalizare*, alegînd antibioticul fie anamnestic, fie pe criterii de probabilitate, iar, în caz de eșec, după antibiogramă; de obicei se recurge la
- ° PENICILINĂ 10-20 mil UI/zi ± GENTAMICINĂ 240 mg/zi + METRONIDAZOL 2g/zi × 10-14 zile;

în caz de eșec, în locul penicilinei se folosește:
- o cefalosporină din gen. II-III (CEFOTAXIMĂ 1-2 g/8h, CEFTIZOXIMĂ 2 g/12h, CEFUROXIMĂ 750 mg/8h) sau
- o chinolonă (CIPROFLOXACINĂ 750-1000 mg/12h p.o. sau 400 mg/12h i.v.).

N.B. a) tratamentul antibiotic se administrează în doze suficiente, prelungit și asociat;

b) alternarea antibioticelor poate fi benefică în caz de tendință la prelungire a episodului supurativ acut.

Criteriile de eficiență sunt:

- scăderea febrei și expectorației (asociate);
- ameliorarea stării generale.

2.1.2. Evacuarea secrețiilor

2.1.2.1. Drenajul postural (asociat cu mucolitice și bronhodilatatoare) se efectuează înainte de mese și constă în așezarea bolnavului, în raport cu sediul bronșiectaziei, într-o poziție care să favorizeze scurgerea secrețiilor în virtutea gravitației:

- lobul inferior, unilateral: în decubit lateral, pe partea sănătoasă;
- lobul mijlociu: în decubit dorsal;
- segmentele dorsale: în decubit ventral;
- lobii inferiori (bilateral): în poziție Trendelenburg;
- lobii superiori: în poziție semișezîndă.

Bolnavul va păstra această poziție cca 10' × 2-3/zi (crescînd progresiv durata unei ședințe pînă la 30').

Scanned with OKEN Scanner

2.1.2.2. **Bronhoaspiraţia cu bronhoscopul** va preceda prima şedinţă de drenaj postural.

2.1.2.3. **Tapotajul zonei** pentru a ajuta desprinderea secreţiilor se va practica în cursul drenajului postural, precum şi în cursul tusei controlate; aceasta din urmă constă în respiraţie liniştită, urmată de un expir forţat, după care bolnavul va tuşi puternic, asociindu-se tapotajul pe spate; avantajul metodei constă în creşterea eficienţei şi prevenirea epuizării prin efort steril.

2.1.3. Tratamentul general constă în vitaminoterapie şi tonice generale, la care se poate asocia tratament adjuvant antiinflamator cortizonic: PREDNISON 30-40 mg/zi, în doze regresive (cură scurtă). În cazurile cu bronhoree abundentă, excesivă, ar fi eficientă administrarea de INDOMETACIN inhalator.

2.1.4. Tratamentul complicaţiilor

2.1.4.1. Insuficienţa respiratorie cronică şi cordul pulmonar cronic – vezi tratamentul bronşitei cronice şi al CPC – *oxigenoterapia cronică* este utilă, ca şi în cazul bronşitei cronice, atunci cînd $PaO_2 < 55$ mm Hg în ciuda tratamentului intensiv aplicat.

2.1.4.2. Hemoptizia

A) Tratamentul igieno-dietetic

- calmarea pacientului şi anturajului, combaterea panicii;
- bolnavul este aşezat în repaus absolut în poziţie semişezîndă (în care respiraţia este optimă) şi invitat să-şi reţină cu orice preţ tusea, nemişcat, în repaus vocal, vorbind doar în şoaptă, minimum posibil; atmosferă calmă, aer curat, cald şi uşor umed;
- bolnavul este examinat doar cu stetoscopul, antero-toracic (respirator şi cardiac), fără a amplifica respiraţia şi fără a tuşi; pe torace se aplică o pungă cu gheaţă pe partea care sîngerează (în caz de durere) sau pe stern;
- alimentaţia: numai mici cantităţi de lichide reci, eventual laxative, clisme (pentru evitarea eforturilor de defecaţie).

B) Tratamentul medicamentos

1) Tranchilizante
° FENOBARBITAL
° MEPROBAMAT
° CLORDELAZIN
2) Antitusive
° CODEINĂ 150 mg/zi, în 3 prize sau
° NARCOTINĂ aceeaşi doză
3) Antihemoragice
° VENOSTAT (Reptilase) – hemocoagulază izolată din veninul unor şerpi şi care activează transformarea fibrinogenului în fibrină, fără a modifica timpul de protrombină; timpii de coagulare şi de sîngerare scad la 1/3 din valoarea iniţială; doza: 1 f = 1 U Klobusitzky × 3-4/zi i.v., i.m. sau s.c.;
° ETAMSILAT (Dicynone) – hemostatic de sinteză, cu efect de creştere a rezistenţei şi de reducere a permeabilităţii capilare; nu modifică factorii plasmatici ai coagulării, acţionează rapid şi cu efect de durată; se administrează iniţial 2 fiole i.v., apoi 1 f/6-8h (1 f = 250 mg);
° CALCIU GLUCONIC 1-2 f/zi i.v.

C) Proceduri in extremis

1) tamponament endobronşic bronhoscopic cu balonaş Fogarty;
2) embolizarea arterei bronşice cu material resorbabil în cursul arteriografiei;
3) pneumotorax hemostatic de partea interesată;
4) hemostază chirurgicală;
5) chirurgie de rezecţie.

2.2. Tratamentul între acutizări

2.2.1. Evitarea infecţiilor, frigului, umezelii, pulberilor şi gazelor iritante

2.2.2. Tratament antiinfecţios profilactic în sezonul rece (*v. Bronşita cronică*):

° COTRIMOXAZOL 2 cp/12h × 10 zile/lună;
° VIBRAMICINĂ 100 mg/zi × 10 zile/lună.

3. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Indicaţii:

- formele unilaterale, uscate sau hemoragice, în special cele sacciforme (drenează dificil);
- formele cu hemoragii repetate;
- formele cu obstrucţii ireversibile;
- formele cu pneumonii cronice sau frecvent recidivante.

Contraindicaţii:

- formele difuze bilaterale;
- formele asociate cu boli generale grave;
- vîrstnici peste 70 de ani, pusee inflamatorii grave.

Precauţii obligatorii:

- BRONHOGRAFIE PREOPERATORIE pentru a preciza sediul şi pentru a exclude existenţa dilataţiilor bronşice şi în alt lob (caz în care reexpansionarea pulmonului restant agravează evoluţia bronşiectaziei restante) sau TOMODENSITOMETRIE;
- BRONHOSPIROMETRIE SEPARATĂ pentru evaluarea preoperatorie a capacităţii funcţionale a pulmonului restant.

Alegerea momentului operator:

- după o prealabilă "uscare" a supuraţiei;
- nu prea devreme, adică după minimum 2-3 episoade supurative (dacă acestea se succedă la intervale mici);
- nu prea tîrziu (pentru a nu fi afectată pleura şi înaintea apariţiei unor complicaţii ca abcesul peribronşiectatic sau fibrotoraxul).

Procedeu de rutină: exereza zonei (a lobului afectat).

Procedeu de excepţie (in extremis): TRANSPLANTUL DE PULMON (ambii pulmoni sau cord-pulmon) poate constitui soluţia salvatoare în formele bilaterale şi, în general, atunci cînd este compromis întregul plămîn (în special în cazurile cu fibroză chistică).

Scanned with OKEN Scanner

4. PNEUMONIILE BACTERIENE ACUTE

DEFINIŢIE: inflamaţii de natură infecţioasă bacteriană ale parenchimului pulmonar, localizate lobar, segmentar sau lobular.

IMPORTANŢĂ:

- a 5-a cauză de mortalitate în SUA (50.000 decese/an)!
- 2/3 din totalul pneumoniilor în zona temperată.

RAPEL ETIOPATOGENIC

Agenţii microbieni:

- pneumococ
- streptococ
- stafilococ
- bacil Friedländer
- H. influenzae

+ anaerobi (în pneumoniile de aspiraţie)

Afecţiunile inflamatorii bacteriene ale parenchimului pulmonar (supurative sau nesupurative) apar ca o consecinţă a ruperii echilibrului dintre factorii de apărare (pulmonari şi generali) şi factorii agresivi microbieni:

- deficienţe ale apărării pulmonare:
  - alterarea stării de conştienţă, cu tulburări de deglutiţie şi aspiraţia secreţiilor orofaringiene (ex.: coma prin intoxicaţii sau anestezia generală)
  - distrugerea celulelor ciliate ale aparatului respirator şi afectarea capacităţii bactericide a fagocitelor (post-viroze, în special post-gripă)
  - defecte ciliare congenitale
  - edem interstiţial, în special asociat cu hipoxie şi acidoză;
- deficienţe ale apărării imunitare sistemice:
  - granulocitopenii dobîndite, eventual iatrogene (antineoplazice, AINS)
  - defecte imune congenitale
  - stări imunodepresive (spontane sau iatrogene);
- agresivitate microbiană exagerată:
  - *cantitativă:* drenaj masiv de germeni din focarele de infecţie supurative ale căilor aeriene superioare
  - *calitativă* prin:
    - ◊ capsulă polizaharidică ce conferă rezistenţă la fagocitoză (Pneumococ, Klebsiella, H. influenzae)
    - ◊ exotoxine elaborate de germeni (Pseudomonas).

A. PNEUMONIA PNEUMOCOCICĂ

INCIDENŢĂ: anual 2 cazuri noi la o mie de locuitori.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

Debutul: brutal, cu frison urmat de ascensiune febrilă (39-40°C) şi, după cîteva ore, de junghi toracic, tuse seacă, polipnee.

Perioada de stare:

- ***subiectiv:*** tuse cu expectoraţie ruginie, vîscoasă, stare generală influenţată, junghiul diminuă;
- ***obiectiv:*** febră în platou + herpes labio-nazal, sindrom de condensare (matitate, exagerarea transmiterii vibraţiilor vocale, suflu tubar patologic, raluri crepitante), tahicardie; tabloul clasic poate fi mult modificat din cauza utilizării paramedicale a antibioticelor;
- ***radiologic:*** opacitate triunghiulară (lobară sau segmentară), de intensitate supracostală, omogenă (dar cu desen bronho-vascular prezent);
- ***examenul sîngelui:*** VSH accelerată, leucocitoză cu neutrofilie, hemoculturi pozitive în 30% din cazuri (sugerînd prognostic rezervat);

Scanned with OKEN Scanner

- ***examenul sputei:*** hematii, leucocite, celule alveolare, pneumococi.

N.B. ***Metode rapide de diagnostic etiologic:***

- *reacţia quellung* este o metodă rapidă, sensibilă şi specifică de detectare a pneumococilor în secreţii şi umori; în prezenţa Ac anticapsulari specifici de tip, capsula produce un halou bine marcat peripneumococic;
- *omniserum* – reacţionează cu toate tipurile capsulare de pneumococi şi este folosit ca screening;
- *contraimunoelectroforeza* detectează Ag specifici în lichidele patologice.

Vindecare: *în criză* (transpiraţii, poliurie, natriclorurie) sau *în epicriză* (hipotermie, hTA).

2. DIAGNOSTICUL FORMEI CLINICO-RADIOLOGICE

a) *lobară* (descrisă);

b) *segmentară* (mai frecventă astăzi, oligosimptomatică: submatitate, respiraţie suflantă, crepitante rare);

c) *plurilobulară*, bilaterală (bronhopneumonie), survenind la copii, bătrîni sau taraţi, în special după bolile anergizante (rujeolă, tuse convulsivă, gripă); are evoluţie severă, cu tendinţă la insuficienţă respiratorie acută (cianoză, polipnee) şi hipotensiune arterială (insuficienţă circulatorie acută).

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Complicaţiile locale

- pleureziile parapneumonice – de obicei serofibrinoase, aseptice, survenind în 30% din cazuri;
- pleureziile metapneumonice – cu tendinţă la purulenţă, survin în cca 5% din cazuri şi sunt tardiv diagnosticate;
- abcedarea – rareori, pneumococul nefiind necrozant.

3.2. Complicaţiile generale

- toxice:
  - nefrite
  - hepatite (TGP crescută, hiperbilirubinemie)
  - miocardite (generatoare de insuficienţă cardiacă şi insuficienţă circulatorie acută);
- septice:
  - pericardite
  - endocardite
  - meningite
  - otite.

4. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

4.1. Alte afecţiuni bronho-pulmonare

- traheobronşită acută;
- pneumonie peribronşiectatică;
- pneumonie TBC;
- pneumonie "în manta" (perineoplazică);
- alte pneumonii bacteriene, în special la debut (Klebsiella, H. influenzae);
- pleurezie serofibrinoasă TBC;
- abces pulmonar embolic;
- congestie pasivă hipostatică;
- atelectazie.

4.2. Boli febrile extrapulmonare

- amigdalită acută pultacee;
- boli infecţioase febrile etc.

PROFILAXIE

1) Evitarea condiţiilor favorizante de mediu (frig, umezeală, epuizare fizică, expunere la pulberi).
2) Creşterea rezistenţei organismului prin mijloace de călire (masaje, duşuri reci, fricţiuni alcoolizate).
3) Evitarea aglomeraţiilor în cursul epidemiilor virotice de tip gripal la copii, bătrîni, taraţi, anergici.
4) Vaccinare antipneumococică (unică, fără rapel) la pacienţii bronşitici, etilici, diabetici şi la cei cu ciroză hepatică; ar fi eficientă la 70% dintre adulţii imunocompetenţi.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

1.1. Repausul la pat se recomandă în cursul perioadei febrile şi încă 3 zile ulterior defervescenţei, cu trunchiul uşor ridicat, în cameră bine aerisită, la 18-20°C; se va asigura o bună umidifiere a aerului prin plasarea de vase cu apă pe sursa de încălzire.

1.2. Alimentaţia

- **în cursul perioadei febrile:** lichidă şi semilichidă (ceaiuri, sucuri de fructe, compoturi, lapte, iaurt, griş, orez, piure de zarzavat sau cartofi, bulion de carne, supe de legume) = DIETA FEBRILULUI;
- **după defervescenţă:** se adaugă pîine, făinoase, brînză de vaci proaspătă, carne de pasăre, trecîndu-se rapid la alimentaţie normală.

1.3. Hidratarea este extrem de importantă, fiind necesari cca 3-4 l/zi şi asociind NaCl (8-10 g/zi) pentru a compensa pierderile prin transpiraţie şi polipnee.

1.4. Măsurile speciale (în formele bronhopneumonice, dispneizante):

- **igienă bucală** prin gargarisme cu soluţii bicarbonatate, precum şi prin ungerea buzelor şi limbii cu glicerină boraxată;

Scanned with OKEN Scanner

- **prevenirea escarelor** prin controlul aşternutului (să nu fie cute), precum şi prin evitarea menţinerii îndelungate a aceleiaşi poziţii.

2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

° PENICILINA rămîne antibioticul de elecţie (eficient în 90% dintre cazuri), în administrare clasică de 400.000-600.000 UI/6h i.m. sau i.v. (CMI ≈ 0,1 μg/ml), continuînd încă 3 zile după defervescenţă (5 zile la taraţi!); repartiţia în 2-3 prize i.m. sau 2 prize i.v. (la 12h), mai comodă, ar fi la fel de eficientă. *Răspunsul terapeutic* este prompt, febra scăzînd la 24h de tratament în 60% dintre cazuri (85% dintre cazuri la 48h); concomitent, reapar apetitul şi buna dispoziţie, dispărînd treptat acuzele şi semnele clinice; uneori persistă cîteva zile o febriculă postcritică care dispare spontan (febră medicamentoasă? fenomene de resorbţie?).

Lipsa de răspuns la tratament poate fi cauzată de:

○ ***complicaţie septică*** la nivelul căreia Penicilina nu atinge concentraţia necesară (în special atunci cînd tratamentul începe tardiv, la mai mult de 3 zile de la debut); în această situaţie se vor administra 4-8 mil UI/zi;

○ ***eroare de diagnostic etiologic*** (stafilococ? bacil Friedländer? pneumococ rezistent?) sugerată de persistenţa febrei şi alterarea stării generale, în absenţa unei complicaţii evidente; în această situaţie se schimbă antibioticul, preferîndu-se un *antibiotic cu spectru larg* (CEFALOSPORINĂ sau VANCOMICINĂ) sau o *asociere* (ex.: AMPICILINĂ + KANAMICINĂ sau OXACILINĂ + GENTAMICINĂ);

○ ***alergie la penicilină*** (sugerată de persistenţa febrei după o defervescenţă pasageră, însoţită de dispariţia stării toxice şi eventuale erupţii tegumentare); accidentul alergic cel mai grav este *şocul anafilactic*, care poate fi mortal dacă nu se intervine energic.

Precauţii obligatorii pentru evitarea accidentelor alergice:

- ancheta cu privire la eventualele AP sau AHC de alergie la antibiotice (erupţii, febră nejustificată, edem Quincke);
- IDR sau mai bine prick-test cu citire imediată (20') la antibioticul respectiv (ex.: Penicilină 1000 UI) sau oftalmoreacţia vor preceda administrarea;
- administrarea primei injecţii în coapsă sau braţ, pentru a putea aplica garou la nevoie.

N.B. Asocierile de antibiotice sunt recomandabile de la început în formele grave, bronhopneumonice, precum şi la taraţi.

În caz de hipersensibilitate la penicilină, se vor evita şi penicilinele de semisinteză, preferîndu-se:

fie *macrolide:*

° ERITROMICINĂ-PROPIONAT 3 capsule de 200 mg de 4 ori/zi (administrate cu 30' înainte de masă) sau

° ERITROMICINĂ-LACTOBIONAT 1 flacon = 300 mg/6h i.v. lent sau

° CLARITHROMICINĂ (Biaxin) 1 cps = 250 mg/12h × 7-10 zile (contraindicată la gravide) sau

° AZITHROMICINĂ (Zithromax) 500 mg (1 cps = 250 mg) odată pe nemîncate (ziua I), apoi 250 mg/zi × 4 zile

fie *cefalosporine de generaţia I:*

° CEFAZOLINĂ 500-1000 mg/8-12h × 5 zile i.m. sau i.v. (direct sau în perfuzie).

În caz de pneumococ penicilino-rezistent (5-10% dintre cazuri) se recomandă *cefalosporine de generaţia a III-a:* CEFTIZOXIMĂ, CEFUROXIMĂ, CEFOTAXIMĂ.

3. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

- **junghiul toracic:** aplicaţii calde locale, revulsive, antalgice (Noraminofenazonă, Acid acetil-salicilic etc.);
- **tusea chinuitoare:** Codeină sau Noscapină, cîte 100-150 mg/zi; tusea productivă poate fi ajutată însă cu expectorante;
- **agitaţia-insomnia-delirul** pot fi calmate cu Amital, Diazepam sau combinaţii sedative de tip Extraveral sau Bromoval;
- *la alcoolici* se vor administra preventiv băuturi alcoolizate, iar în caz de **delirium tremens** se va recurge la:
  - ° FENOBARBITAL 200 mg i.m. sau
  - ° CLORDELAZIN 3-4 f/zi i.v. lent (1 f = 25 mg) sau
  - ° DIAZEPAM 3-4 f/zi (1 f = 10 mg) i.v. foarte lent (altfel există risc de stop cardiac!); se mai asociază Vitamina B_1 4-8 f/zi (1 f = 100 mg) şi Vitamina B_6 3-4 f/zi (1 f = 250 mg), iar – în caz de transpiraţii asociate – se efectuează perfuzii de rehidratare cu Glucoză 10% şi soluţie cloruro-sodică izotonă (3-4 l/zi);
- **hipertermia:** prişniţe toracice alcoolizate, schimbate la 2-3h + medicaţie antitermică (Noraminofenazonă, Acid acetil-salicilic etc.).

4. TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

4.1. Şocul infecţios

- MONITORIZARE în secţie ATI: puls, TA, PVC, ECG, diureză, t°, electroliţi, Ht, teste de paracoagulare;
- REFACEREA VOLUMULUI CIRCULANT EFICACE cu soluţii macromoleculare de tip Dextran 1500 ml + Glucoză 10% 1500 ml + Soluţie cloruro-sodică 9‰ 1500 ml;
- OXIGENOTERAPIE;
- DOPAMINĂ, DOBUTAMINĂ;
- HHC 2000-6000 mg/zi;
- ANTIBIOTICE cu spectru larg, în doze mari;
- CORECŢIA TULBURĂRILOR HIDROELECTROLITICE ŞI ACIDOBAZICE;
- HEPARINĂ 50 mg i.v. la 4h pentru a preveni şi combate CID;
- FORŢAREA DIUREZEI (în caz de IRA), numai după refacere volemică, cu FUROSEMID 500-1000 mg/zi şi MANITOL 25%, în perfuzie.

Scanned with OKEN Scanner

4.2. Insuficienţa respiratorie acută

- OXIGENOTERAPIE (vezi capitolul);
- HIDROCORTIZON HEMISUCCINAT.

4.3. Insuficienţa cardiacă acută

- OXIGENOTERAPIE;
- DIGOXIN 0,5 g × 2-3 ori/zi sau LANATOZID C 0,4 mg × 2-3 ori/zi;
- FUROSEMID;
- SÎNGERARE (în caz de EPA).

4.4. Pleurezia şi pericardita purulentă

- **aspirarea puroiului** prin puncţie pleurală sau, de preferat, toracotomie à minima şi instituirea unui tub de dren cu aspiraţie continuă, urmată de spălare cu ser fiziologic şi introducere intrapleurală de antibiotice şi enzime proteolitice;
- **tratament chirurgical** (în caz de eşec după 2 săptămîni de tratament medical ineficient): TORACOTOMIE + DRENAJ CHIRURGICAL.

B. PNEUMONIA STREPTOCOCICĂ

PARTICULARITĂŢI DIAGNOSTICE

- **precedată** de o infecţie streptococică (amigdalită, erizipel, septicemie), eventual în context epidemiologic sugestiv;
- **debut** insidios, cu ascensiune febrilă progresivă şi frisoane repetate;
- **clinic:** contrast între semnele fizice discrete (focare de submatitate şi crepitante pe ambele arii) şi starea generală gravă, cu dispnee şi cianoză;
- **radiologic:** focare mici de condensare de intensitate subcostală pe ambele arii (caracter lobular, bronhopneumonic);
- **biologic:** titrul ASLO > 400 U/ml + streptococi la examenul bacteriologic direct al sputei;
- **evolutiv:** tendinţă crescută la complicaţii purulente (prin producere de hialuronidază şi fibrinolizină): pleurezie, pericardită, mediastinită, abcedare.

PARTICULARITĂŢI TERAPEUTICE

- tratamentul (acelaşi ca al pneumoniei pneumococice) va fi însă mai prelungit (14 zile după defervescenţă) pentru a evita recăderile provocate de microabcese;
- în caz de pleurezie purulentă nu este necesară pleurotomia, fiind suficientă administrarea de antibiotice intrapleural, deoarece nu are tendinţă la închistare.

C. PNEUMONIA STAFILOCOCICĂ

INCIDENŢĂ: 5% din pneumoniile bacteriene din mediul comunitar şi 10% din pneumoniile intraspitaliceşti.

PARTICULARITĂŢI DIAGNOSTICE

1. DIAGNOSTICUL POZITIV

Aspectele particulare anatomoclinice şi radiologice sunt explicabile prin echipamentul enzimatic al stafilococului: coagulaza necrozantă favorizează apariţia de microabcese peribronşiolare care, prin mecanism de supapă, pot determina dilataţia segmentului bronşiolar distal, cu formare de pneumatocele.

- **incidenţă:** rară în perioadele interepidemice (0,5-2%), atinge 5-20% în cursul epidemiilor de gripă;
- **teren predispozant** necesar: copii sau bătrîni anergizaţi de gripă, rujeolă sau tuse convulsivă, taraţi (prin diabet, alcoolism, insuficienţă hepatică sau renală cronică) sau mediu intraspitalicesc (infecţii oportuniste);
- **precedată** eventual fie de o infecţie stafilococică cutanată (furuncul) → cale hematogenă de însămînţare, fie de o infecţie respiratorie superioară descendentă → cale bronhogenă;
- **debut** insidios: ascensiune febrilă lentă, cu frisoane repetate, urmate de transpiraţii abundente (fără herpes!);
- **clinic,** în perioada de stare:
  - febră remitentă + stare generală gravă
  - tuse + expectoraţie purulentă cu striuri sanghinolente
  - dispnee severă + cianoză (insuficienţă respiratorie acută!)
  - zone multiple, mici, de condensare (matitate + raluri crepitante sau subcrepitante + respiraţie suflantă), sugerînd caracterul lobular, bronhopneumonic;
- **radiologic:** zone opace multiple, unele centrate de microclarităţi (pneumatocele), prezentînd uneori nivele hidroaerice, asociate eventual cu complicaţii pleurale (pleurezie, hidropneumotorax);
- **laborator:** leucocitoză cu neutrofilie + granulaţii toxice + deviere la stînga importantă (forme tinere); leucopenia este semn de gravitate deosebită, putînd fi însoţită de anemie şi trombocitopenie!

Scanned with OKEN Scanner

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Etiologia stafilococică poate fi sugerată de:

- lipsa de răspuns terapeutic la antibioticele uzuale (penicilină);
- starea generală gravă, cu tendinţă la insuficienţă respiratorie acută;
- aspectul radiologic particular, bronhopneumonic, asociat cu pneumatocele.

Confirmarea etiologiei:

1) evidenţierea stafilococului în spută, lichid pleural şi chiar în sînge (hemoculturi pozitive în 50% din cazuri);
2) contraimunelectroforeza detectează rapid Ac anti-acid techoic prezent în peretele capsulei bacteriene (în cazurile cu bacteriemie persistentă).

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Insuficienţa respiratorie acută (consecinţă a focarelor bronhopneumonice multiple şi, eventual, a pneumotoraxului cu supapă produs prin ruptură de pneumatocel).

3.2. Septicemia cu metastaze septice

- endocardită;
- meningită;
- abcese (cerebrale, renale, hepatice, splenice).

3.3. Complicaţiile septice de vecinătate

- pericardită;
- pleurezie.

TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Există două situaţii:

1) **în cazul stafilococului nesecretor de penicilinază** (20% din cazuri):
   - ° PENICILINĂ G 12-24 mil UI/zi, asociată cu
   - ° GENTAMICINĂ 80 mg/8h sau KANAMICINĂ 0,5 g/12h;
2) **în cazul stafilococului secretor de penicilinază – penicilino-rezistent** (80% din cazuri):
   - ° OXACILINĂ sau CLOXACILINĂ sau NAFCILINĂ cîte 1000-2000 mg/4-6h +
   - ° GENTAMICINĂ 3-5 mg/kgc/zi sau KANAMICINĂ 0,5 g/12h sau AMIKACINĂ 15 mg/kgc/zi sau TOBRAMICINĂ 5-7 mg/kgc/zi.

   În cazul alergiei la peniciline, se apelează la cefalosporine sau VANCOMICINA.

   În caz de eşec, se recurge la *antibiotice de rezervă* (VANCOMICINĂ, LINCOMICINĂ, CLINDAMICINĂ, CIPROFLOXACINĂ sau PEFLOXACINĂ cîte 2 g/zi) +
   - – un aminoglicozid sau/şi
   - – RIFAMPICINĂ 300 mg/4-6h (1 cps = 150 mg).

Indiferent de schemă, tratamentul va dura mn. 2 săptămîni (4-6 săptămîni în caz de septicemii).

N.B. a) orice colecţie pleurală trebuie investigată prin puncţie deoarece majoritatea sunt purulente şi drenate incomplet, cu tendinţă la închistare;

b) rifampicina, deşi eficientă, va fi evitată, rezervînd-o pentru tratamentul TBC (risc de selecţie de suşe rezistente).

D. PNEUMONIA CU KLEBSIELLA PNEUMONIAE

PARTICULARITĂŢI DIAGNOSTICE

- **teren predispozant** anergic (ca în pneumonia stafilococică);
- **debut** brusc, de tip pneumococic (dar fără herpes!);
- **clinic**, în perioada de stare:
  - – febră moderată
  - – tuse cu expectoraţie sanghinolentă, gelatinoasă, aderentă
  - – sindrom de condensare sau pseudo-pleuretic
  - – erupţie peteşială sau eritematoasă
  - – stare generală foarte gravă cu tendinţă la:
    - ◊ colaps
    - ◊ insuficienţă respiratorie acută
    - ◊ ileus paralitic
    - ◊ prostraţie → delir;
- **biologic:** leucocitoză moderată, adesea leucopenie;
- **radiologic:** opacităţi plurilobulare, de intensitate supracardiacă, cu tendinţă la confluare, depăşind limitele lobare, eventual cu microclarităţi (microabcese);
- **evoluţie** gravă, cu tendinţă la:
  - – complicaţii septice (abcedare, metastaze septice)
  - – cronicizare (bronşiectazie, abcese cronice, piosclerozâ)
  - – deces (cca 40% din cazuri!);
- **proba terapeutică** cu antibiotice uzuale este negativă;
- **confirmarea etiologică:** bacil Friedländer prezent în spută sau în aspiratul traheal şi hemoculturi pozitive (20-50% din cazuri).

Scanned with OKEN Scanner

PARTICULARITĂŢI TERAPEUTICE

1. TRATAMENTUL MEDICAL

Tratamentul etiologic de elecţie se face cu cefalosporine de generaţia a III-a (CEFOTAXIMĂ, CEFTAZIMĂ sau CEFTIZOXIMĂ) asociate cu GENTAMICINĂ sau KANAMICINĂ.

În caz de alergie la cefalosporine, se foloseşte AZTREONAM (β-lactamină din familia monobactame) 1 g/8-12h i.m. sau i.v. (1 fl = 1000 mg).

Tratamentul se face în perfuzie şi durează timp de mn. 3 săptămîni (6 săptămîni în caz de abcedare, empiem pleural sau metastaze septice).

2. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Constă în rezecţii segmentare sau lobare, fiind recomandabil în formele cronice, cu piosclerozâ, abcese cronice sau bronşiectazie.

STRATEGIA PRACTICĂ ACTUALĂ ÎN TRATAMENTUL PNEUMONIILOR

I. STABILIREA INDICAŢIEI DE SPITALIZARE

Criterii de decizie (Harrison, 1994)

1. vîrstnici (> 60 de ani);
2. fond patologic semnificativ (insuficienţă renală, hepatică, respiratorie, DZ, neoplazii, imunodepresie);
3. leucopenie (GA < 4000/mm³, PMN < 1800/mm³);
4. posibilă etiologie stafilococică, Gram (–) sau anaerobă;
5. complicaţii supurative (empiem, artrită etc.);
6. incapacitatea îngrijirii ambulatorii;
7. imposibilitatea tratamentului oral;
8. tahipnee (> 30/min), tahicardie (> 140/min), hTA (TAs < 90 mm Hg), hipoxemie (PaO_2 < 60 mm Hg), cianoză, alterarea stării de conştienţă;
9. eşecul tratamentului ambulator.

Aceste indicaţii pot fi ierarhizate astfel (după *Mayaud et al.*, 1993, modificat de noi):

- **indici de gravitate imediată:**
  - insuficienţă respiratorie acută: polipnee (> 30/min), cianoză, hipoxemie (PaO_2 < 60 mm Hg)
  - insuficienţă circulatorie acută: hTA (TAs < 90 mm Hg), tahicardie (> 140/min)
  - alterarea stării de conştienţă (stare confuzională, delir);
- **indici de gravitate de fond:**
  - vîrsta ≥ 75 de ani
  - tare organice asociate (etilism, diabet zaharat, neoplazii, toxicomani, insuficienţă respiratorie, cardiacă, hepatică sau renală, imunodepresie, tulburări de deglutiţie);
- **indici de eşec previzibil al antibioterapiei empirice habitual recomandată:**
  - fază prodromală prelungită
  - expectoraţie fetidă (complicaţii supurative)
  - semne radiologice de severitate → excavaţii (abcedare – anaerobi), opacităţi multiple (aspect bronhopneumonic), opacifieri interstiţiale difuze (pneumonie virală suprainfectată bacterian);
- **tulburări digestive majore cu diaree** = marker al stării toxice → indiciu de proastă absorbţie a antibioticelor administrate oral (la domiciliu).

II. INIŢIEREA TRATAMENTULUI ANTIINFECŢIOS

A. Iniţierea tratamentului ambulator

La bolnavii care nu au indicaţie de spitalizare, tratamentul se poate face ambulator, de obicei empiric (pe criteriul maximei probabilităţi):

° AMPICILINĂ sau AMOXICILINĂ sau ERITROMICINĂ cîte 500 mg/6h p.o. timp de 7-10 zile

La vîrstnici se preferă o cefalosporină de generaţia II-III (ex.: CEFUROXIMĂ) sau asocierea

° AMOXICILINĂ + ACID CLAVULANIC (Augmentin) 1-2 cp/8h (1 cp = 500/125 mg sau 250/125 mg) sau 1 fl/6-8h (1 fl = 1000/200 mg) i.v. lent, diluat (este iritant pentru endoteliul venos).

N.B. 1. acidul clavulanic este inhibitor de β-lactamază pe care unii germeni – Klebsiella, b. fragilis, Proteus – o secretă natural, iar alţii – S. aureus, E. coli, H. influenzae – dobîndesc această calitate;

2. nu este compatibil i.v. cu HHC!

3. concentraţiile mai mari (flacoane de 2000/200 mg) se administrează numai în perfuzie i.v. (efect iritant).

La bolnavii respiratori cronici polichimiotrataţi (deci cu posibilă rezistenţă microbiană) se preferă o chinolonă (OFLOXACINĂ sau CIPROFLOXACINĂ cîte 1000 mg/12h).

Dacă după 48-72h nu apar semne patente de ameliorare, se recomandă SPITALIZAREA.

Cauze posibile de eşec:

- tuberculoză?
- obstacol bronşic al drenării?
- germeni rezistenţi?
- asociere microbiană?
- diabet zaharat ignorat?
- imunodepresie?

Scanned with OKEN Scanner

B. Inițierea tratamentului intraspitalicesc

Pacienții internați (fie de la început, fie din cauza eșecului tratamentului ambulator) vor fi tratați, *după* recoltarea de produse patologice pentru examenul microbiologic (sînge, spută), optim cu o asociere de antibiotice (spectru larg de eficiență):

° cefalosporină de generația a III-a (vizînd bacilii Gram–) +
° VANCOMICINĂ (vizînd stafilococul) 1 g/12h.

După identificarea germenului, în caz de lipsă de răspuns la tratamentul inițial, se ajustează conform antibiogramei.

III. TRATAMENTUL PNEUMONIILOR NOSOCOMIALE

Incidență ≈ 1% (12% în secțiile ATI). **Mortalitate** ≈ 25%.

Spectru etiologic: infecții cu oportuniști (majoritatea*) sau suprainfecții cu germeni rezistenți, selectați în spital, sub antibioterapie:

- Gram (–): Pseudomonas, Klebsiella, Proteus, S. aureus, E. coli, H. influenzae;
- Legionella;
- Pneumocystis carinii;
- ciuperci (Candida, Aspergillus);
- virusuri (sinciția respirator, citomegalic).

Factori favorizanți:

- imunodepresie;
- abolirea reflexelor de tuse și deglutiție și a clearance-ului muco-ciliar la comatoși sau în caz de anestezie generală;
- contaminarea aparaturii de terapie intensivă (la intubație traheală, traheostomie etc.);
- arsuri întinse, traumatisme, hemodializă.

Confirmarea diagnosticului – se realizează cu prudență (risc de rezultate fals-pozitive din cauza contaminării sputei de către flora orofaringeană), de preferat prin:

→ puncție transtraheală;
→ aspirat traheal (la intubați și la traheostomizați);
→ lavaj bronhoalveolar.

Principii terapeutice:

1) monitorizare complexă;
2) susținerea funcției respiratorii
   - oxigenoterapie
   - ventilație asistată;
3) susținerea funcției cardio-circulatorii;
4) reechilibrare hidroelectrolitică și acido-bazică;
5) tratament antiinfecțios
   - asociat (spectru larg)
   - țintit (după antibiogramă, la nevoie)
   - prelungit (10-18 zile)
   - în doze suficiente.

IV. TRATAMENTUL LA IMUNODEPRIMAȚI

Se instituie (desigur, în spital) imediat după recoltarea produselor biologice pentru antibiogramă. Se poate începe cu un cocktail antibiotic cu spectru larg (inclusiv pentru Enterobacteriacee, Pseudomonas, Piocianic, Aspergillus, S. aureus) – TRIADA:

° cefalosporină + aminoglicozid + TICARCILINĂ 15-18 g/zi i.v. în 4-8 administrări jurnaliere.

În caz de eșec după 3 zile, se ajustează terapia conform rezultatelor antibiogramei:

- Legionella – Eritromicină 4 g/zi + Rifampicină 600 mg × 2/zi;
- Pneumocystis carinii – Cotrimoxazol sau Pentamidină;
- bacil Koch – tuberculostatice (*v. Tuberculoza pulmonară*).

N.B. Pneumoniile sunt produse adesea de germeni "oportuniști" – microorganisme cu virulență scăzută care nu produc efecte patologice la o gazdă sănătoasă, dar determină stări infecțioase grave la cei cu imunitate compromisă (în caz de transplant, SIDA, hemopatii maligne sau neoplazii sub chimioterapie ± corticoterapie). Cei mai frecvenți sunt: Pneumocystis carinii*, bacilul Koch*, stafilococul, pneumococul, H. influenzae, Legionella*.

*evoluează cu granulocitopenie și impun tratament etiologic specific.

Scanned with OKEN Scanner

5. PNEUMONIILE INTERSTIŢIALE

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. CRITERIILE DIAGNOSTICE GENERALE

- **precesiune** cu catar al căilor respiratorii superioare (strănut, rinoree, disfagie, răguşeală, dureri retrosternale);
- **debut** insidios (în 2-3 zile): ascensiune termică progresivă, cefalee, artro-mialgii, astenie, inapetenţă, uneori greaţă şi diaree;
- **perioada de stare** este dominată de fenomene generale:
  - febră mare, oscilantă
  - frisonete
  - transpiraţii
  - alterarea stării generale (fără fenomene nervoase)
  - dureri la baza toracelui (bilateral), provocate de tusea seacă, chinuitoare, cu expectoraţie în cantitate redusă, vîscoasă, uneori cu striuri sanghinolente
  - adenopatii laterocervicale
  - zone mici de submatitate, cu subcrepitante fugace, audibile în partea inferioară a liniei axilare posterioare;
- **radiologic:** infiltrate hilio-diafragmatice, cu margini difuze (aspect "pieptănat" sau de "sticlă mată"), persistente încă cca 3 săptămîni după defervescenţă;
- **biologic:**
  - numărul globulelor albe este normal sau scăzut
  - limfomonocitoză (prezenţa leucocitozei cu neutrofilie sugerează suprainfecţie bacteriană!)
  - VSH moderat accelerată;
- **examenul sputei** este neconcludent.

Există deci un contrast frapant între fenomenele generale dominante, semnele fizice minore şi modificările radiologice bogate.

2. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

2.1. Bronhopneumonia – suprainfecţie bacteriană: stafilococ auriu, pneumococ, H. influenzae, Klebsiella.

2.2. Alte localizări virotice (pleurezia, miocardita, encefalita); în timp ce pleurezia este fugace, cu cantitate mică de lichid şi fără semnificaţie prognostică, miocardita şi encefalita pot avea consecinţe grave.

3. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Prezintă *particularităţi* cu importanţă practică deosebită:

- este imposibil după criterii clinice (aspecte polimorfe la acelaşi agent cauzal – aspect monomorf la diverşi agenţi);
- diagnosticul exact în condiţii de laborator specializat este posibil doar în cca 50% din cazuri; orientativ însă, în lipsa unui context epidemiologic sugestiv, în majoritatea cazurilor agentul cauzal este reprezentat de *Mycoplasma pneumoniae* la adult şi, respectiv, de *virusul sincitial respirator* la copiii mici;
- ancheta epidemiologică poate fi sugestivă în caz de:
  - infecţii intraspitaliceşti
  - ornitoză
  - psittacoză
  - febră Q;
- examenul serologic (creşterea la 10-14 zile, în dinamică, de minimum 4 ori, a titrului anticorpilor) are doar importanţă epidemiologică, rezultatul fiind tardiv.

Agenţi virali: v. gripal şi paragripal, adenovirusuri, v. sincitial respirator.

Rickettsii: Coxiella burneti.

Agenţi bacteria-like: Mycoplasma pneumoniae, Chlamidia psittaci.

Agenţi parazitari: Pneumocystis carinii.

PROFILAXIE

- depistarea şi izolarea bolnavilor;
- evitarea aglomerărilor în timpul epidemiilor;
- controlul tusei şi al strănutului;
- administrarea de GAMMA-GLOBULINĂ 0,2 ml/kgc strict

Scanned with OKEN Scanner

i.m. profilactic, în cursul epidemiilor, la contacţii taraţi sau hipoergici;

- vaccinare antigripală anuală la bolnavii cu suferinţe respiratorii sau cardiace cronice, bolnavi spitalizaţi cronic, personal medical;
- administrare la începutul epidemiilor de gripă de A-MANTADINĂ sau RIMANTADINĂ cîte 100-200 mg/zi la persoanele cu risc.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Importanţa deosebită a acestor măsuri este dată de riscul complicaţiilor bacteriene şi a determinărilor meningo-encefalitice şi miocarditice. Ele constau în:

- repaus la pat în cursul perioadei febrile, prelungit încă 3 zile după defervescenţă;
- dietă similară cu cea recomandată în pneumoniile bacteriene în cursul perioadei febrile (inclusiv hidratare cu 2500-3000 ml/zi).

2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

2.1. Medicaţia antivirotică (AMANTADINA şi RIMANTADINA, cîte 100 mg × 2/zi × 2-5 zile, recomandabile în profilaxia şi tratamentul gripei; XENALAMINA – în tratamentul gripei şi rujeolei) nu este încă intrată în practica obişnuită.

2.2. Medicaţia anti-rickettsiană ar fi eficientă:

- TETRACICLINĂ 0,5-1 g/6h în infecţiile cu germeni cu dezvoltare intracelulară (Chlamidia, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetti); este contraindicată însă la copii (deoarece chelează calciul din oase şi dentiţia în creştere), precum şi la gravide;
- ERITROMICINĂ 0,5-1 g/6h în infecţiile cu Mycoplasma pneumoniae; ciclinele recent introduse se pot administra însă la 12h: DOXICICLINA sau MINOCICLINA (cîte 1 tb = 100 mg × 2/zi);
- COTRIMOXAZOL 4 cp/zi în infecţiile cu Chlamidia şi Mycoplasma pneumoniae;
- RIFAMPICINĂ 600 mg/12h + ERITROMICINĂ 1 g/6h în infecţiile cu Legionella.

2.3. Medicaţia antiprotozoarică vizează infecţiile cu Pneumocystis carinii:

- PYRIMETAMINĂ (Daraprim) 1 mg/kgc/zi +
- SULFAMETOXIDIAZINĂ 1 g/zi sau COTRIMOXAZOL 3 g/zi;

În caz de infecţii oportuniste la bolnavii cu SIDA se recomandă:

- COTRIMOXAZOL injectabil, 8 f/zi sau
- PENTAMIDINĂ (Lomidin) 4 mg/kgc/zi.

3. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

Este acelaşi ca şi în cazul pneumoniilor bacteriene.

4. TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

4.1. Suprainfecţia bacteriană

De obicei este vorba de o bronhopneumonie, tratamentul necesitînd antibiotice asociate, în doze energice; în caz de eşec, antibiograma este utilă.

4.2. Insuficienţa respiratorie acută

Necesită oxigenoterapie şi HHC în perfuzie (ca şi pneumonia bacteriană).

Scanned with OKEN Scanner

6. TUBERCULOZA PULMONARĂ

DEFINIŢIE: afecţiune infecto-contagioasă de durată medie şi largă răspîndire în populaţie, cauzată de *Mycobacterium tuberculosis* (foarte rar de *M. bovis* sau *M. africanum*) cu un mare polimorfism clinic, radiologic, patogenic şi evolutiv, determinat în primul rînd de persistenţa micobacteriilor în organism şi de instalarea hipersensibilităţii întîrziate.

EPIDEMIOLOGIE:

Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă cu manifestare endemică. Avînd răspîndire în masă, constituie o problemă majoră de sănătate publică şi trebuie abordată nu numai ca o afecţiune a individului, ci şi a comunităţii în care trăieşte acesta.

Morbiditatea (incidenţa) = numărul de îmbolnăviri (şi reîmbolnăviri – deci de cazuri noi ce apar într-un teritoriu – în timp de un an: variază între 10‰ în Europa de Vest şi America de Nord şi 270‰ (şi chiar mai mult) în Africa. România a cunoscut o recrudescenţă după 1990, ajungînd la cca 120‰.

Prevalenţa = numărul de cazuri existente într-o populaţie la un moment dat. Noţiunea de prevalenţă a infecţiei se referă la proporţia de reactori (adică de persoane cu IDR pozitivă la tuberculină) la 100 de locuitori; se poate determina numai la populaţia care nu a fost supusă vaccinării BCG; aprecierea gravităţii endemiei se face prin determinarea prevalenţei baciliferilor.

Riscul infecţiei (incidenţa infecţiei) reprezintă procentul de populaţie care a fost (re)infectată cu BK în cursul unui an; este considerat a fi indicatorul cel mai fidel al nivelului şi dinamicii endemiei.

Mortalitatea = numărul de decese prin TBC produse într-un an raportat la 100.000 de locuitori; în România după nivelul minim de 3,6 (în 1982) a crescut la cca 11 (1993).

RAPEL ETIOPATOGENIC

1. Agentul etiologic

Mycobacterium tuberculosis a fost identificat de către Robert Koch în 1882. Este caracterizat:

◊ structural – prin *acido-alcoolo-rezistenţă* (la coloraţie Ziehl-Nielsen) precum şi prin *absenţa mobilităţii* (nu are cili, pili sau fimbrii);

◊ imunologic – printr-o *complexitate antigenică* deosebită, foarte rezistentă la mecanismele de apărare ale sistemului imun, scheletul peretelui bacterian fiind format din 2 polimeri legaţi prin legături fosfo-diesterice (peptido-glicanul şi arabinoglicanul) de care se leagă cca 90 de antigene care pot fi clasate în patru categorii:

* glicolipide: acizi graşi obişnuiţi şi acizi micolici, aceştia din urmă conferind acido-alcoolo-rezistenţă; factorul cord este un ester al acidului micolic care caracterizează tulpinile virulente; el aşază bacilii sub formă de corzi în culturi şi ajută bacteria să distrugă membrana mitocondrială din celula gazdă
* glicopeptide realizînd o reţea densă la nivelul peretelui bacterian
* lipopolizaharide (de tipul arabino-glicanului) cu mare antigenitate
* proteine:
  – proteinele de şoc termic (*heat shock proteins*) sunt secretate în urma interacţiunii cu celula gazdă şi au capacitatea de a lega şi stabiliza enzimele citolitice din citoplasma celulei gazdă (macrofagului), permiţînd supravieţuirea BK în macrofag
  – superoxid-dismutaza conferă rezistenţă faţă de radicalii oxigenaţi liberi (ROL) produşi de macrofag după fagocitoza bacilului.

Proprietăţile BK:

♦ multiplicare lentă: timpul de generaţie (intervalul mediu între două diviziuni celulare succesive necesar dublării numărului de germeni în condiţii de multiplicare optime) este de cca 20h (faţă de 15-30' la flora piogenă comună);

♦ aerobioză (dar, în unele condiţii, îşi poate comuta me-

Scanned with OKEN Scanner

tabolismul spre anaerobioză pentru a supraviețui intracelular);
- ♦ acido-alcoolo-rezistență;
- ♦ fenomen de post-efect (= persistența efectului bacteriostatic din mediul intern, prin fixarea drogului în rețeaua peretelui bacterian de unde continuă exercitarea efectului);
- ♦ capacitatea de a genera mutanți rezistenți la tuberculostatice.

Afecțiuni care predispun la transformarea TBC din infecție în boală:
- ❖ bolile virale anergizante (rujeola, gripa);
- ❖ diabetul zaharat;
- ❖ neoplaziile;
- ❖ medicația imunodepresivă (corticoizi, citostatice);
- ❖ radioterapia;
- ❖ HIV;
- ❖ hemodializa;
- ❖ bolnavii cu organe transplantate;
- ❖ drogo-dependenții;
- ❖ bolnavii cu rezecții gastrice, malabsorbție.

2. Apărarea gazdei

Mijloacele de apărare ale aparatului respirator:

◊ *mijloace nespecifice:*
- * capcanele anatomice de la nivelul căilor respiratorii:
  - – căile aeriene superioare: epiteliul respirator ciliat epurează particulele inhalate cu diametrul > 10 μ
  - – bronhii: diviziunea dihotomică produce alterări turbionare ale fluxului aerian care favorizează depunerea particulelor inhalate pe mucoasa bronșică
  - – căile aeriene joase: aparatul mucociliar asigură de asemenea drenajul epurator
- * Ig A secretate de submucoasa bronșică
- * macrofagele și surfactantul alveolar;

◊ *mijloace specifice:*
- * **imunitatea mediată celular:** la primul contact, BK ajunge în zonele alveolare cel mai bine ventilate (lobii medii și inferiori) unde este fagocitat de către macrofagele alveolare care distrug o parte din bacilii fagocitați, îi prelucrează antigenic și exteriorizează pe suprafața lor antigene specifice pentru BK în asociere cu moleculele MHC; macrofagul secretă IL-1 prin intermediul căreia atrage LyT circulante, transmițîndu-le informația antigenică; LyT vor secreta citokine (IL-2 și IFN-γ) care vor activa macrofagele, amplificîndu-le capacitatea de a omorî și digera bacilii fagocitați prin activarea sistemului formator de ROL (represat anterior); macrofagul activat secretă citokine IL-6, IL-8 și mai ales TNF, atrage monocite transformîndu-le în celule epitelioide și celule gigantice, drept care se formează *GRANULOMUL TBC*; în centrul granulomului, TNF determină moarte celulară = *necroza de cazeificare*, în timp ce la periferie se acumulează LyT alcătuind o barieră celulară care proliferează specific, formînd clone cu specific antigenic bacilar, ceea ce limitează focarul de infecție; acumularea macrofagelor (în majoritate distruse) și a BK (vii sau omorîți) în centrul granulomului, sub formă de cazeum, constituie un mediu impropriu multiplicării BK (anaerobioză + acidoză), ceea ce limitează proliferarea și diseminarea bacilară; dacă procesul este blocat aici (apărarea eficientă), infectații nu fac boala, deși vor avea IDR (+);
- * **hipersensibilitatea întîrziată** survine doar în caz de depășire a controlului local, apărare celulară deficitară și exces antigenic; constă în distrugerea macrofagelor neactivate care au în interior bacili în condițiile unui inocul foarte virulent și a unor macrofage cu capacitate redusă de stimulare; distrugerea macrofagelor este urmată de eliminarea de enzime litice și ROL, ceea ce duce la distrugerea de țesut pulmonar și necroză de cazeificare urmată de lichefierea cazeumului; cazeumul lichefiat este favorabil multiplicării germenilor, proces care va avea loc pentru prima oară extracelular; deschiderea focarului cazeos într-o bronhie și evacuarea cazeumului lichid va duce la diseminarea bronhogenă a BK (pacient bacilifer).

3. Evoluția

În momentul primoinfecției, BK ajunge în zonele cele mai ventilate, de unde migrează (singure sau în interiorul macrofagelor) spre ganglionii limfatici; de aici vor ajunge, pe cale limfatică, la celulele fagocitare din splină și ficat.

Etapa secundară, neobligatorie, constă în diseminarea pe cale sanguină sistemică în diverse organe (pulmon, rinichi, creier, os, articulații).

În prima perioadă de diseminare, gazda dezvoltă răspuns imunitar în organele limfoide (ganglioni limfatici, splină).

În caz de imunodepresie (congenitală sau dobîndită) reacția imună specifică va fi foarte redusă, permițînd diseminarea generală în diferite organe (granuloame).

TBC pulmonară comună poate fi la adolescenți și la tineri consecința primei infecții. În majoritatea cazurilor, TBC secundară survine la mulți ani după primoinfecție, prin reinfecție aerogenă sau reactivarea unor focare endogene latente.

4. Stadializarea

I. Etapa de inițiere: după inhalare, majoritatea bacililor sunt distruși sau inhibați de către macrofagele alveolare.

II. Etapa de simbioză – în care bacilii care scapă de distrugere se multiplică intracelular și sunt eliberați extracelular la moartea macrofagului care i-a captat; ei atrag chemotactic macrofage inactivate, formînd tuberculul primar.

III. Etapa de dezvoltare a imunității mediate celular survine după 2-3 săptămîni; formarea granulomului cu centru din cazeum solid inhibă multiplicarea; unii bacili rămîn dormanți mult timp.

IV. Etapa de predominanță a hipersensibilității întîrziate survine doar în caz de imunitate celulară deficitară; leziunea cazeoasă se extinde, au loc distrugeri de parenchim pulmonar; bacilii se răspîndesc pe cale limfatică (ul-

Scanned with OKEN Scanner

terior şi hematogenă) spre alte situsuri; dacă nu se produce lichefierea cazeumului, boala poate fi oprită.

V. Etapa de lichefiere a cazeumului şi formare a cavernei – apărarea celulară deficitară şi excesul antigenic permit multiplicarea extracelulară logaritmică a BK şi distrugerea masivă a ţesutului impregnat cu bacili; erodarea bronhiilor conduce la formarea cavernelor şi diseminarea bronhogenă, bolnavul devenind contagios.

N.B. În cursul întregii evoluţii, raportul dintre imunitate şi hipersensibilitate este determinant.

TUBERCULOZA PRIMARĂ

Infecţia primară se produce la persoanele care nu au o imunitate cîştigată. Localizarea predilectă este la nivelul apical datorită oxigenării crescute la acest nivel (deşi ventilaţia este scăzută); nu există distrucţie tisulară (necroză). La 4-6 săptămîni de la contactul cu bacilul se instalează imunitatea cîştigată, procesul inflamator scade, iar bacilii rămîn în stare dormantă, potenţial nocivi. TBC postprimară (reactivarea) apare în cazul alterării statusului imun al gazdei; evoluează local, fără diseminare, cu distrugeri tisulare şi cazeificare.

RAPEL ANATOMO-PATOLOGIC

Tipurile elementare de leziuni tuberculoase

- **leziunea exsudativă** (alveolita fibrino-macrofagică) se produce atunci cînd cantitatea de bacili este mare, cu tendinţă de a se multiplica rapid; sindromul de umplere alveolară consecutiv poate fi nodular (tuberculi moi, confluenţi), lobar sau lobular (pneumonic sau bronhopneumonic); are tendinţa de a evolua spre necroză cazeoasă; eficient tratată, rezoluţia poate fi completă deoarece structura reticulară se păstrează;
- **leziunea proliferativă** s-ar produce atunci cînd numărul de bacili este mai mic, iar apărarea mai eficientă, cu multiplicare bacilară redusă şi expansiune lentă; conţine macrofage tinere şi epitelioide, limfocite, fibroblaşti (care produc o trama conjunctivă densă) şi celule gigante *Langhans*; granulomul TBC poate preceda sau urma cazeificarea.

* *La copil* (la care TBC de primoinfecţie este mai frecventă), primul focar de leziune exsudativă apare la baza şi periferia pulmonului (uneori vizibil radiologic), multiplicarea BK fiind urmată de progresia spre ganglioni, cu apariţia adenopatiei (care poate produce uneori compresiuni).

* *La adult* leziunile exsudative sunt mai rare, iar cazeificarea mai frecventă (adesea urmată de fibrozare). Adenopatia poate preta la confuzii.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

1.1.1. Factorii predispozanţi

- convieţuirea în spaţii închise, în condiţii de aglomeraţie care favorizează contaminarea (locuinţe, închisori, lagăre, internate);
- contactul cu bolnavi baciliferi (la cei care locuiesc împreună) = contacţii;
- circumstanţe socio-economice defavorabile care afectează nivelul general de sănătate şi nutriţie:
  - persoane cu venituri precare, imigranţi, refugiaţi, navetişti
  - persoane fără domiciliu stabil.

1.1.2. Date clinice sugestive

- simptome generale:
  - astenie
  - reducerea apetitului
  - (sub)febrilitate cu evoluţie ondulantă, crescătoare
  - scădere în greutate (> 10% deficit ponderal);
- tuse cronică (> 3 săptămîni) fără altă acuză clară;
- tifobaciloza:
  - febră crescută "în platou" 39-40°C timp de 2-3 săptămîni (bine tolerată)
  - splenomegalie
  - hemoculturi negative;
- eritem nodos sau polimorf;
- kerato-conjunctivită flictenulară (fotofobie, lăcrimare, dureri oculare unilaterale).

1.1.3. Datele radiologice

- adenopatii hilare sau mediastinale;
- focare de condensare de tip pneumonic (cu bronhogramă aerică păstrată) sau atelectatic, eventual neomogene (cu zone de hipertransparenţă) ± reacţii pleurale;
- imagini (micro)nodulare;
- aspect miliar.

Aspectul tipic este de şancru de inoculare (de obicei bazal) unit prin limfangită de adenopatia hilară.

1.1.4. Bronhoscopia (de preferinţă fibroscopia) este indicată în caz de

- compresie a unui segment central al arborelui bronşic (putînd decela eventualele alterări ale mucoasei)
- obstrucţie bronşică prin ţesut de granulaţie

şi permite:

- recoltarea de secreţii pentru examenul bacteriologic
- biopsierea
- identificarea de traiecte fistuloase
- intervenţii terapeutice locale (în caz de ţesut de granulaţie perifistular).

Scanned with OKEN Scanner

1.2. Confirmarea diagnosticului

1.2.1. IDR la tuberculină (Mantoux)

Se folosesc 0,1 ml de derivat proteic purificat PPD-S, cu citire la 72 de ore. Se consideră pozitive reacţiile edem-eritem-indurație cu ∅ ≥ 10 mm; aprecierea se face şi semicantitativ, vizînd indurația dermică (Palmer):

* tip I – indurație fermă sau flictenă;
* tip II – indurație elastică;
* tip III – indurație depresibilă;
* tip IV – fără infiltrație aparentă.

Testul pozitiv identifică persoanele infectate.

Limite:

- dimensiunea reacţiei poate fi redusă la imunodeprimaţi;
- reacţia poate fi negativă (absentă) la bolnavi patenţi dar anergici;
- prezenţa infecţiei tuberculoase (atestată prin IDR) nu înseamnă obligatoriu etiologia stării patologice;
- vaccinarea BCG pozitivează reacţia.

1.2.2. Evidenţierea BK

Se face în spută (sau şi mai bine în aspiratul bronşic), iar la copii (care înghit sputa) în aspiratul gastric matinal, repetat. Lavajul bronho-alveolar permite obţinerea unui produs patologic cu şansă mai mare de evidenţiere a BK (deoarece eliminarea BK prin spută este intermitentă). Dacă pacientul nu expectorează, se recomandă inhalarea în prealabil de aerosoli calzi cu soluţie NaCl 10-15%. Este necesar un număr de 3-5 probe pentru a reduce numărul rezultatelor fals negative.

1.2.2.1. **Examenul direct** (frotiul colorat *Ziehl-Nielsen* sau colorat la rece cu *auramină* şi examinat cu lampă de ultraviolete) este pozitiv doar la densităţi bacilare peste 10.000 bacili/ml spută.

1.2.2.2. **Cultura pe mediu Löwenstein-Jensen** are avantajul de fi pozitivă la concentraţii mici de germeni (10-100/ml); este însă costisitoare şi pretenţioasă tehnic, iar rezultatul este tardiv (în caz de rezultat negativ, acesta se poate afirma doar la 60 de zile!).

N.B. Trusele *BACTEC* permit identificarea mai rapidă a germenilor însămînţaţi pe un mediu de cultură special (cu aminoacizi marcaţi radioactiv), prin măsurarea cantităţii de CO_2 marcat degajat de bacterii (proporţional cu numărul de germeni). Tehnica este însă scumpă.

2. DIAGNOSTICUL DE FORMĂ CLINICĂ

2.1. Primoinfecţia ocultă

Este cea mai frecventă formă de infecţie TBC primară (85-95%). Se afirmă în prezenţa virajului tuberculinic, în absenţa oricăror manifestări clinice sau radiologice şi în absenţa vaccinării BCG (care pozitivează IDR).

2.2. Primoinfecţia manifestă benignă

În absenţa oricăror complicaţii locale sau la distanţă, se evidenţiază:

◊ **şancrul de inoculare:** infiltratul rotund sau poligonal de cîţiva milimetri plasat în imediata vecinătate a pleurei viscerale; vizualizarea este posibilă de obicei doar după calcificare;

◊ **adenopatia loco-regională satelită** hilară sau paratraheală permite de obicei afirmarea primoinfecţiei.

2.3. Primoinfecţia cu complicaţii benigne

Complexul primar se însoţeşte de:

2.3.1. **Pleurezia serofibrinoasă** (de obicei minoră, cu resorbţie spontană).

2.3.2. **Compresia bronşică** (determinată de adenopatia hilară) poate fi:

○ iniţial incompletă, determinînd wheezing localizat şi hiperinflaţia teritoriului tributar (prin mecanism de supapă respiratorie);

○ ulterior completă, determinînd atelectazie (mai frecvent de lob mediu).

2.3.3. **Fistula gangliobronşică** (prin perforarea unei adenopatii în lumenul bronşic), cu consecinţe importante:

- contagiozitate;
- formarea de noi focare pneumonice (prin aspirarea cazeumului în teritorii indemne);
- obstrucţia bronşică cu atelectazie (prin reacţie granulomatoasă exuberantă a mucoasei bronşice).

2.4. Primoinfecţia malignă (cazeos extensivă) cu complicaţii grave:

- **pneumonia TBC** – caracterizată clinic prin febră bine tolerată, auscultaţie cu suflu tubar şi cracmente, iar radiologic prin aspect "în miez de pîine" cu infiltrate în jur;
- **bronhopneumonia TBC** – evoluează de asemenea cu febră bine tolerată, dar este diseminată bilateral, auscultaţia este săracă, predominantă la vîrf;
- **miliara TBC** – poate evolua cu aspect de insuficienţă respiratorie acută şi cord pulmonar subacut; radiologic: opacităţi micronodulare (≈ 2 mm) pe ambele arii, cu tendinţă la confluare în aria apicală;
- **meningita TBC** – survine în spital, la persoane cu risc, expuse masiv şi prelungit; examenul LCR (pleiocitoză cu limfocitoză, glicorahie, proteine crescute) şi al fundului de ochi permit diagnosticul.

TUBERCULOZA SECUNDARĂ (FTIZIA)

Afectează în special adulţii (tinerii în zonele cu incidenţă mare şi vîrstnicii în zonele cu incidenţă mică).

Manifestările de boală survin pe teren deja alergizat de primoinfecţie după luni/ani, în condiţii de alterare a imunităţii celulare, prin reactivarea unor focare postprimare. Extensia se face pe cale bronhogenă, în pusee succesi-

Scanned with OKEN Scanner

ve cu evoluţie spre fibroză şi *fără* manifestări ganglionare.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

Simptomele sunt adesea necaracteristice şi neproporţionale cu severitatea.

Modalităţi de debut:

A. Debut progresiv, insidios (40% din cazuri)

- tuse cronică (durînd mn. 3 săptămîni) cu sau fără expectoraţie (de obicei în cantitate redusă, mucopurulentă ± striaţii sanguinolente) sau/şi
- sindrom de "impregnare bacilară":
  - indispoziţie
  - astenie
  - inapetenţă + scădere ponderală sau deficit ponderal
  - subfebrilitate vesperală
  - transpiraţii nocturne.

Mai pot atrage atenţia:

- dificultăţi apărute în echilibrarea diabetului zaharat;
- instalarea unei amenorei inexplicabile.

B. Debut acut (40% din cazuri), cu un accident evocator:

- hemoptizie (cca 20% din cazuri);
- sindrom pseudogripal (10-12% din cazuri) prelungit, cu catar oculo-nazal, tuse, febră;
- pneumonie fără herpes, frison, facies vultuos, dar cu auscultaţie săracă; radiologic – aspect de umplere alveolară fără respectarea scizurii; lipsa de răspuns la antibiotice atrage atenţia!
- bronhopneumonie: la alcoolici, taraţi, imunodeprimaţi, cu febră, dispnee, cianoză (insuficienţă respiratorie);
- pneumotorax cu simptomatologie de insuficienţă respiratorie acută.

N.B. În **perioada de stare** bolnavul poate prezenta tabloul patent: febră, paloare, caşexie, dar, de multe ori, chiar în formele avansate, acestea pot lipsi. Examenul fizic este adesea sărac, deşi clasic se descriu:

- crepitante după tuse în zonele superioare şi dorsale;
- raluri bronşice;
- wheezing;
- excepţional, sindrom cavitar.

1.2. Confirmarea diagnosticului

1.2.1. Examenul radiologic poate susţine suspiciunea clinică, aducînd precizări privind întinderea, forma clinică şi topografia. Se atrage atenţia asupra importanţei regimului expunerii (un regim "dur" ştergînd diseminările micronodulare "moi", "recente").

Pledează pentru TBC (fără a fi patognomonice):

- ◊ localizarea alterărilor în segmentele apical şi dorsal ale lobului superior, precum şi în segmentul Fowler;
- ◊ polimorfismul lezional: coexistenţa de infiltrate, opacităţi nodulare, imagini cavitare, calcificări;
- ◊ variabilitatea intensităţii leziunilor;
- ◊ aderenţele.

1.2.2. Examenul bacteriologic singur atestă TBC cu certitudine.

2. DIAGNOSTICUL FORMEI CLINICO-RADIOLOGICE

2.1. Pleurezia serofibrinoasă

2.2. Infiltratul pulmonar – nodular, nebulos, rotund, cu ∅ = 2-3 cm (Assman), segmentar (nodular dispersat pe fond difuz); este de obicei paucibacilar.

2.3. Tuberculomul (TBC cazeos-circumscrisă) este o leziune unică, relativ rară, de asemenea paucibacilară.

2.4. TBC cavitară – cu expresie bronhopneumonică şi posibilitatea apariţiei de caverne multiple: forma comună de ftizie, se asociază de obicei cu alte leziuni; are densitate masivă de bacili, cu ritm înalt de multiplicare a acestora şi contagiozitate maximă; se complică cu hemoptizii, pneumotorax, diseminări bronhogene, supuraţii secundare (cu piogeni).

2.5. TBC miliară – numeroase opacităţi micronodulare distribuite pe ambele cîmpuri pulmonare; poate fi exclusiv pulmonară sau se asociază cu alte diseminări pluriviscerale; densitatea diferită a opacităţilor sugerează diseminări repetate.

PROFILAXIE

Programul Naţional pe termen lung de profilaxie şi combatere a tuberculozei cuprinde:

1. **Măsuri de depistare a infecţiei** prin testarea alergiei cutanate la tuberculină (IDR cu 0,1 ml PPD) aplicată sistematic la copiii care intră în colectivităţi, la contacţii din focarele de TBC, la copiii internaţi în spitalele de pediatrie. Anergicii (IDR < 9 mm), consideraţi neinfectaţi, vor fi vaccinaţi BCG. Preşcolarilor cu IDR > 10 mm şi elevilor cu IDR > 15 mm li se va face şi control radiologic deoarece IDR (+) poate fi marca unei TBC active de primoinfecţie. Cazurile cu simptome respiratorii (tuse, expectoraţie) persistente şi grupurile populaţionale cu risc crescut vor fi supuşi examenului radiologic şi bacteriologic.
2. **Vaccinarea BCG** (la hipoergici) şi **chimioprofilaxia** (aplicată la contacţii cu baciliferi, copii şi tineri cu viraj tuberculinic recent, tinerii cu leziuni minime cu potenţial ftiziogen, foşti bolnavi cu boli debilitante – dia-

Scanned with OKEN Scanner

bet, silicoză – sau imunodeprimaţi).

3. **Lupta în focar:**
- controlul contacţilor şi rezolvarea lor diferenţiat;
- internarea baciliferilor depistaţi pînă la negativare;
- dezinfecţia spaţiului în care a locuit bolnavul bacilifer;
- educaţia sanitară a anturajului.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL PREVENTIV

Obiectiv: împiedicarea dezvoltării, prin chimioterapie preventivă, a unei TBC active la persoanele contaminate anterior cu BK.

Indicaţii:
- la contactul cu TBC pulmonară potenţial contagioasă a persoanelor contaminate anterior cu viraj la IDR;
- contacţii cu IDR (+) la PPD (fără viraj) cînd sursa este baciliferă – BK (+) în spută – dacă există factori de risc asociaţi:
  - ◊ adolescenţi cu IDR > 5 mm
  - ◊ persoane HIV (+) cu IDR > 5 mm
  - ◊ convertori recenţi la tuberculină (creştere ≥ 10 mm într-o perioadă de 2 ani)
  - ◊ persoane debilitate cu IDR ≥ 10 mm:
    - imunodeprimaţi (LMNH, boală Hodgkin, leucemii, tratament cu imunodepresoare, imunodeficienţe congenitale sau dobîndite)
    - IRC
    - pneumoconioze
    - DZ tip 1 rău controlat
    - gastrectomizaţi cu malabsorbţie
    - denutriţi.

N.B. Contacţii în vîrstă de peste 35 ani, fără factori de risc, *NU* se tratează preventiv, dar se instruiesc cu privire la simptomele de boală şi necesitatea adresării la medic în caz de apariţie a acestora.

Mod de administrare:

° IZONIAZIDA 5 mg/kgc (fără a depăşi 300 mg/zi) în *regim 7/7*, asociat cu PIRIDOXINĂ (vitamină B_6) 25 mg/zi la alcoolici, denutriţi, gravide, vîrstnici, boli cu potenţial neuropat.

N.B. Alte scheme de chimioprofilaxie (RMP sau RMP + PZM sau RMP + HIN + PZM) sunt rezervate unui număr restrîns de cazuri.

Contraindicaţii:
- reacţii adverse la HIN în antecedente;
- hepatopatii cronice cu semne de activitate sau deficit funcţional sever;
- sarcină;
- antecedente de chimioterapie preventivă corect urmată.

N.B. În caz de lipsă de cooperare sau imposibilitate de urmărire a hepatotoxicităţii potenţiale, se renunţă la chimioterapie preventivă şi se dispensarizează cu control radiologic la 6-12 luni.

Precauţii:
- excluderea TBC active înaintea recomandării chimioterapiei preventive (prin examene bacteriologice de spută repetate, radiografie toracică, examinări paraclinice);
- renunţarea la BCG în caz de demarare a chimioprofilaxiei (nu se asociază);
- control al funcţiei hepatice (TGP), atît prealabil instituirii chimioprofilaxiei, cît şi la 30 zile de la instituire (în special la alcoolici şi taraţi), precum şi în cazul prezenţei semnelor de hepatotoxicitate; chimioprofilaxia se întrerupe în prezenţa semnelor de hepatotoxicitate sau dacă nivelul TGP depăşeşte nivelul 6 × N;
- verificarea aderenţei (complianţei) la tratament la o lună şi apoi, prin control, la fiecare 2 luni;

Limitarea majoră a utilizării eficiente a tratamentului preventiv este necesitatea de a trata pe o perioadă lungă o persoană asimptomatică, aparent nemotivată.
Educarea continuă a pacientului şi a familiei, tratamentul strict supravegheat de către un "tert responsabil" ajută la menţinerea complianţei.
Profilaxia necesită o infrastructură sanitară adecvată, capabilă să acopere întreaga populaţie, cu un personal medical motivat şi bine educat.

Strategii de îmbunătăţire a complianţei:

1) furnizează informaţii despre tratament, boală şi orice îl neliniştește pe pacient; materialele tipărite ajută, dar nu înlocuiesc comunicarea directă;
2) creşte motivaţia prin persuasiune, prin ajutor în probleme practice (ex.: să obţină mai uşor medicaţia, să nu piardă timp etc.); trimite cărţi poştale de "reamintire", creşte frecvenţa vizitelor la domiciliu;
3) simplifică tratamentul (ex.: 1 tb de HIN de 300 mg în loc de 3 tb de 100 mg);
4) evită neprevăzutul, atenţie la efectele secundare şi interacţiunile medicamentoase, evită golurile de aprovizionare;
5) referă pacienţii pentru ajutor suplimentar (ex.: serviciile sociale).

- verificarea eficienţei prin repetarea radiografiei toracice la 12 luni de la punerea în evidenţă a IDR (+).

Conduita în cazul contacţilor cu surse bacilifere multirezistente (HIN + RMP) – decizia terapeutică trebuie precedată de răspunsul la 4 întrebări:

1) *Cît de probabil este ca pacientul să fie nou infectat?* – un pacient cu o reacţie pozitivă la tuberculină anterior este mai puţin probabil să fie nou infectat.
2) *Cît de probabil este ca bolnavul să fie infectat cu BK multirezistent?* – un copil cu PPD (+) şi mama bolnavă cu BK multirezistent fără tratament este probabil infectat cu BK multirezistent; un contact ocazional, fără imunodeficienţă este puţin probabil să fie infectat.
3) *Cît de probabil este ca pacientul să dezvolte o TBC activă?* – cel mai mare risc îl au copiii sub 6 ani şi

Scanned with OKEN Scanner

persoanele HIV (+) sau imunocompromise.

4) *Care este rezultatul antibiogramei la cazul sursă?* – terapia preventivă trebuie concepută în concordanţă cu acest rezultat.

Orice decizie de chimioprofilaxie se va face în colectiv, cu înregistrarea separată a cazului în vederea realizării unei cohorte de studiu prospectiv a eficienţei chimioprofilaxiei la contacţii bolnavilor chimiorezistenţi.

Concluzii:

1. Tratamentul preventiv al infecţiei TBC se justifică numai în contextul unor programe eficiente de control al tuberculozei, cu depistare eficientă a cazurilor noi şi tratament corect şi complet al tuturor cazurilor active. În caz contrar, riscul de reinfecţie rămîne ridicat şi eficienţa chimioprofilaxiei este mult diminuată. Nu se justifică cheltuieli exagerate de chimioprofilaxie atunci cînd rata de vindecare a cazurilor noi este de sub 85%! Tratamentul preventiv al TBC nu are raport cost/eficienţă mai bun decît tratamentul cazurilor active, simptomatice, cu excepţia (poate) a persoanelor HIV (+) şi a copiilor (sub 6 ani şi adolescentele între 12-16 ani) contacţi cu un caz microscopic pozitiv!
2. Interpretarea testului la tuberculină (IDR) va ţine cont nu numai de dimensiunile şi de tipul indurației, dar şi de vîrstă şi de starea imunitară a persoanei examinate. Prevalenţa TBC în cadrul grupului examinat şi contactul eventual cu o sursă de contaminare influenţează decizia de tratament preventiv!

Dimensiuni	Tipuri de indurație	
	I-II	III-IV
sub 5 mm	NEGATIV	
5-9 mm	**NEGATIV în general, dar** POZITIV: subiecţi HIV+ (infectaţi sau bolnavi) ÎNDOIELNIC: contacţi recenţi şi repetaţi cu un caz de TBC respirator BK (+) la examenul direct	
10-17 mm	POZITIV	**ÎNDOIELNIC în general, dar** POZITIV dacă există un factor de risc
> 18 mm	POZITIV	

Tabelul 6.1
Interpretarea IDR la tuberculină

2. TRATAMENTUL CURATIV

2.1. Principiile tratamentului anti-TBC

1) **specific** (folosind antibiotice specifice);
2) **precoce** (precocitatea instituirii condiţionează eficienţa);
3) **adecvat** (conform formei clinice, deci în cunoştinţă de cauză pentru a alege schema potrivită);
4) **prelungit** (continuat timp de 6 luni fără întreruperi şi fără a varia doza);
5) **standardizat** (în regimuri de administrare codificate);
6) **combinat** (asocierea tuberculostaticelor previne apariţia germenilor mutanţi antibiorezistenţi) 3-4 tuberculostatice în perioada de atac (2 luni) şi 2-3 tuberculostatice în perioada de consolidare (4 luni);
7) **supravegheat** (monitorizînd complianţa pacientului, eficienţa terapeutică şi toleranţa, supraveghind eventualele reacţii adverse);
8) **administrat matinal, în priză unică "à jeun"** (realizînd, prin absorbţia brutală şi rapidă, o concentraţie serică mare, de durată scurtă, şi mizînd ulterior pe postefect);
9) **doza adaptată regimului** (7/7 sau 3/7), postefectul asigurînd eficienţa;
10) **declarat** (înregistrat corect).

2.2. Obiectivele terapeutice

- vindecarea pacientului, restaurarea capacităţii de muncă şi reinserţia socio-profesională;
- protejarea comunităţii prin reducerea riscului de infecţie/îmbolnăvire în comunitate.

2.3. Arsenalul terapeutic

I. Antituberculoase esenţiale

- majore: IZONIAZIDA, RIFAMPICINA
- de asociere: STREPTOMICINA, PIRAZINAMIDA, ETAMBUTOLUL

II. Antituberculostatice de rezervă (pentru cazurile de rezistenţă sau intoleranţă): ETIONAMICINA, CICLOSERINA, CIPROFLOXACINA

° IZONIAZIDA (HIN, H)

Efect bactericid pe germenii în multiplicare rapidă, intracelular şi extracelular, mai puţin pe cei cu multiplicare intermitentă; efect nul asupra bacililor dormanţi.

Absorbţie digestivă rapidă şi distribuţie amplă în toate ţesuturile şi fluidele (inclusiv în LCR şi lapte).

Metabolizare: 30% hepatică (prin acetilare).

Eliminare: 70% renală.

Interacţiuni medicamentoase:

- glucocorticoizii îi accelerează metabolizarea şi eliminarea;
- alcoolul îi accelerează metabolizarea, eliminarea şi îi creşte hepatotoxicitatea;
- antiacidele pe bază de aluminiu îi reduc absorbţia (se vor administra la peste 1h după HIN);
- fenitoina şi disulfiramul îi cresc hepatotoxicitatea.

Reacţii adverse:

- majore: hepatita toxică (de tip hepatocelular, cu creşterea TGP); după regresia hepatitei, tratamentul poate fi reluat;
- minore: nevrita periferică (prin interferarea metabolismului piridoxinei);
- rare: tulburări dispeptice (jenă epigastrică, greaţă, vărsături), rash cutanat, LES, ginecomastie.

Scanned with OKEN Scanner

Mod de prezentare: 1 tb = 100 mg, 1 f = 10 ml = 250 mg (2,5%) sau 500 mg (5%).

° RIFAMPICINA (RMP)

Efect bactericid (inhibă sinteza ARN), sinergic cu HIN atît pe germenii intra-, cît şi extracelulari, asupra tuturor categoriilor de germeni (cu multiplicare rapidă, lentă sau dormanţi).

N.B. Deşi are un spectru antibacterian larg, utilizarea sa trebuie rezervată tuberculozei (unde este de neînlocuit)!

Absorbţie digestivă bună şi distribuţie în toate ţesuturile organismului.

Metabolizare hepatică 65-80%: hidroliză (producînd un metabolit inactiv) şi dezacetilare (metabolit inactiv).

Eliminare renală – 5-15% ca atare şi 5-15% ca metabolit inactiv. Colorează urina în roşu-cărămiziu sau roşu-brun (atestă administrarea medicamentului atunci cînd complianţa pacientului este incertă; interferă colorimetric cu determinările biochimice urinare).

Interacţiuni medicamentoase: scade (prin inducţie enzimatică) concentraţia serică a multor medicamente:

- corticoizi;
- anticoagulante orale;
- antidiabetice;
- digitalice;
- chinidină;
- xantine;
- contraceptive;
- trimetoprim.

Abuzul de alcool îi favorizează toxicitatea.

Reacţii adverse:

- majore (prin hipersensibilizare):
  - bronhiolospasm
  - purpură trombocitopenică
  - anemie hemolitică acută (la reluarea tratamentului în administrare intermitentă)
  - insuficienţă circulatorie acută
  - IRA (survine rar, dar foarte grav, în administrarea intermitentă) prin nefrită interstiţială sau necroză tubulară;
- minore:
  - colestază (fără hepatocitoliză) rezolvabilă prin suprimarea cîtorva prize
  - cefalee, frison → ascensiune febrilă (la primele doze prin reacţie Herxheimer)
  - tulburări dispeptice (inapetenţă, greaţă, vărsături, senzaţie de plenitudine gastrică).

N.B. Nu necesită precauţii deosebite la gravide.

Mod de prezentare: 1 cps = 150 mg, 1 f = 300 mg (se dizolvă în 5 ml solvent şi apoi în 250 ml de lichid perfuzabil în 2-3h).

° PIRAZINAMIDA (PZM, Z)

Efect exclusiv pe micobacterii (nu şi pe *M. bovis*) pe germenii intra- şi extracelulari din zonele cu pH acid (< 5,5), deci în zona de necroză cazeoasă; este activă pe germenii cu multiplicare intermitentă sau dormantă (eficientă deci pentru sterilizare); în funcţie de doză şi de sensibilitatea bacteriană, poate fi bactericid sau bacteriostatic.

Absorbţie digestivă excelentă (rapidă şi cvasitotală), distribuţie amplă în toate ţesuturile.

Metabolizare: hepatică (hidrolizare).

Eliminare: renală.

Interacţiuni medicamentoase: creşte uricemia, scăzînd eficienţa medicaţiei antigutoase (allopurinol, colchicină, probenecid, sulfinpirazină).

Reacţii adverse:

- majore: hepatită toxică (foarte rar);
- minore: sindrom Cushing (pirazinamida fiind derivat de acid nicotinic), greaţă, vărsături (condiţionate de mirosul neplăcut) – impun administrare fracţionată (2-3 cp la 15') –, artropatie gutoasă.

Mod de prezentare: 1 cp = 500 mg.

° ETAMBUTOLUL (EMB, E)

Efect exclusiv pe micobacterii (în special pe BK), bacteriostatic doar pe bacteriile în diviziune intra- şi extracelulară (acţionează pe ARN), indiferent de pH. Previne selecţia de mutanţi rezistenţi la alte droguri (cu care se asociază).

Absorbţia digestivă este rapidă şi masivă (75-80%); se administrează obligatoriu în priză unică (altfel nu se realizează concentraţia serică maximă "à jeun"). Distribuţia este largă în toate ţesuturile şi fluidele, exceptînd LCR (iar în lichidul pleural şi în cel de ascită nu se concentrează suficient).

Metabolizare: hepatică – slabă (15%).

Eliminare: 65% renală (fie nemetabolizată, fie ca metaboliţi inactivi).

Interferenţe medicamentoase:

- fiind bacteriostatic, defavorizează acţiunea bactericidă a drogurilor asociate;
- creşte uricemia (ca şi PZM).

Reacţii adverse:

- majore: nevrită optică retrobulbară (rară, doar la doze peste 25 mg/kgc) reversibilă dacă se intervine la timp;
- minore: tulburări dispeptice (greaţă, vărsături, jenă epigastrică).

Mod de prezentare: 1 cps (cp) = 250 mg.

° AMINOGLICOZIDELE

Nivel seric

	eficienţă	toxicitate
STREPTOMICINA	25 μg/ml	> 50 μg/ml
KANAMICINA	8-16 μg/ml	> 35 μg/ml
GENTAMICINA	4-10 μg/ml	25 μg/ml
TOBRAMICINA	4-8 μg/ml	25 μg/ml
AMIKACINA	8-16 μg/ml	25 μg/ml

Efect: spectru larg, inclusiv pe micobacterii. Tratamentul se iniţiază în ordinea enumerării (în caz de rezistenţă se trece la următorul, chimiorezistenţa unui aminoglicozid o presupune pe a celor de mai sus din serie, dar nu

Scanned with OKEN Scanner

şi pe a celor de mai jos.

Mecanism: bactericid prin blocarea formării ARNm în bacili, urmate de liza peretelui.

Absorbţie digestivă neglijabilă (administrarea i.m. este preferabilă). Distribuţie: bună în lichidul extracelular, ulterior şi în ţesuturi:
- difuziune bună în lichidul pleural şi în cel de ascită, dar nu şi în secreţiile bronşice;
- difuziune modestă în LCR (10-20% pentru AM şi KM în meningele normal, dar 50% în meningele inflamat);
- difuziune bună prin bariera feto-placentară, cu risc de oto- şi nefrotoxicitate la făt (sunt contraindicate deci la gravide!).

Metabolizare: nesemnificativă.

Eliminare: renală; *atenţie* la sugari şi bătrîni (doza se reduce la 75% chiar dacă funcţia renală este normală); impune o bună hidratare.

Interacţiuni medicamentoase:
- nu se asociază 2 aminoglicozide (îşi potenţează toxicitatea, dar nu şi eficacitatea);
- salicilaţii şi diureticele de ansă le cresc toxicitatea;
- antivertiginoasele pot masca ototoxicitatea.

Reacţii adverse:
- majore:
  - ototoxicitate (cu tulburări de echilibru – ameţeli, vertij, vărsături – şi auditive – acufene, senzaţie de tensiune în urechi, hipoacuzie) – doar în administrarea permanentă (nu şi în cea intermitentă!)
  - nefrotoxicitate (nefrite tubulointerstiţiale) – doar în administrarea permanentă
  - şoc anafilactic;
- minore:
  - parestezii faciale (senzaţie de "mască");
  - blocaj neuro-motor.

Mod de prezentare: 1 f = 1000 mg pulbere liofilizată.

Mod de administrare: doza unică de 15 mg/kgc (mx. 1,5 g/zi) se dizolvă în proporţie maximă de 250 mg/ml (1 fl cu 4 ml solvent).

N.B. Neavînd postefect, aminoglicozidele trebuie administrate zilnic (7/7)!

Precauţii:
- locurile de injectare i.m. se alternează;
- i.v. se evită doza bolus (risc de blocaj neuromotor), preferîndu-se perfuzia;
- nu se amestecă cu alte soluţii (peniciline, cefalosporine etc.).

Posologie: vezi *Tabelul 6.2.*

2.4. Regimuri de administrare

2.4.1. Regimul I

$$2RHZS_7 + 4RH_3$$

(2 luni – 4 tuberculostatice, 4 luni – 2 tuberculostatice)

Indicaţii:
1. cazuri active, contagioase, bacilifere
2. caverne cu ∅ ≥ 20 mm, dar cu BK (–) la ex. direct
3. pneumonii, bronhopneumonii
4. forme extensiv-cazeoase
5. forme diseminate

2.4.2. Regimul II

$$2RHZ_7 + 4RH_3$$

Indicaţii:
1. cazuri paucibacilare necavitare
2. infiltraţii nodulare
3. tuberculom
4. pleurezii serofibrinoase
5. TBC extrapulmonară

3. CRITERIILE DE VINDECARE

- ❖ negativarea bacteriologică constantă;
- ❖ dispariţia imaginilor radiologice patologice;
- ❖ tratament corect – schemă, doză, ritm, durată;
- ❖ proba timpului – 6 luni de supraveghere.

DROG	ADMINISTRARE ZILNICĂ		ADMINISTRARE INTERMITENTĂ	
	doza/zi	doza/zi	doza/zi	doza/zi
	copii	adulţi	copii	adulţi
HIDRAZIDĂ	10-20 mg/kgc mx. 300 mg	5 mg/kgc mx. 300 mg	20-40 mg/kgc mx. 700 mg	15 mg/kgc mx. 700 mg
RIFAMPICINĂ	10-12 mg/kgc mx. 600 mg	10 mg/kgc mx. 600 mg	10-20 mg/kgc mx. 600 mg mg/	10 mg/kgc mx. 600 mg
PIRAZINAMIDĂ	15-30 mg/kgc mx. 2 g	15-30 mg/kgc mx. 2 g	50 mg/kgc mx. 3 g	50 mg/kgc mx. 3 g
ETAMBUTOL	15-25 mg/kgc	15-25 mg/kgc	25-30 mg/kgc*	25-30 mg/kgc*
STREPTOMICINĂ	20-40 mg/kgc mx. 1 g	15 mg/kgc mx. 1 g	20-40 mg/kgc mx. 1.5 g	20-40 mg/kgc mx. 1.5 g

Tabelul 6.2 – Posologia tuberculostaticelor de primă linie (doze recomandate de OMS, 1998)

* peste 2 luni trebuie continuat cu doza minimă (15-25 mg/kg).

Scanned with OKEN Scanner

7. SUPURAŢIILE PULMONARE

DEFINIŢIE: inflamaţii acute netuberculoase ale parenchimului pulmonar, care evoluează cu necroză parenchimatoasă, excavare, puroi şi sfaceluri.

IMPORTANŢĂ: ≈ 3000 de cazuri/an de abces pulmonar sau/şi empiem pleural în România (letalitate = 1,6‰).

RAPEL ETIOPATOGENIC

Surse de infecţie:

a) endogene (flora "autohtonă" care colonizează habitual cavităţile naturale):

- ♦ orofaringeană: infecţii bucale (abcese dentare, parodontoză, granuloame), sinuzite, otomastoidite, amigdalită)
- ♦ colonică: infecţii abdominale, pelvi-peritoneale;

b) exogene (prin efracţie, din exterior: plăgi penetrante suprainfectate).

Căi şi mecanisme:

A) Calea aeriană (bronhogenă) prin aspiraţie din cavitatea orofaringeană – atunci cînd mecanismele tusei şi deglutiţiei sunt perturbate:

- alterarea stării de conştienţă: narcoză, intoxicaţie cu neuroleptice, barbiturice, comă etanolică;
- afecţiuni ale SNC cu perturbarea deglutiţiei (sindrom pseudobulbar);
- traumatizarea focarelor de infecţie ORL/BMF.

N.B. Blocarea căii aeriene prin aspiraţie intempestivă determină *pneumonită* cu atelectazie, hipoxie şi leziuni ischemico-necrotice consecutive care favorizează flora anaerobă necrotizantă.

B) Calea hematogenă – favorizează diseminările septico-pioemice.

C) Prin contiguitate de la supuraţii din vecinătate: abces hepatic sau subfrenic, pleurezie purulentă, mediastinită supurată, pericardită purulentă.

D) Prin efracţie – plăgi toracice penetrante suprainfectate, manevre endoscopice traumatizante.

Factori favorizanţi: DZ, terapie imunodepresivă, insuficienţă hepatică sau renală, neoplazii, hemopatii maligne.

Etiologie:

- ◊ abcesele secundare infecţiilor orofaringeale sunt de obicei provocate de anaerobi;
- ◊ abcesele secundare pneumoniilor sunt de obicei provocate de *Klebsiella*, *S. aureus*, *Streptococ β-hemolitic*, *H. influenzae*, *Legionella*;
- ◊ abcesele în cazul gazdelor cu imunitate compromisă: bacili Gram (–), *Nocardia*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*;
- ◊ abcesele non-putride din ariile endemice pentru blastomicoză, histoplasmoză, coccidioidomicoză pot avea etiologie micotică.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

Este mult mai dificilă în perioada de constituire decît în perioada de supuraţie deschisă.

1.1. Perioada de constituire (supuraţie închisă)

Deşi dificil, diagnosticul poate fi totuşi sugerat de:

- ♦ fondul pe care survine:
  - bărbat tînăr, aflat la vîrsta activă, supus la frig, umezeală, intemperii
  - tarat (alcoolic, diabetic, denutrit, imunodeficitar);
- ♦ circumstanţele favorizante:
  - afecţiuni pulmonare sau de vecinătate preexistente, incorect tratate
  - aspiraţie de material septic favorizată de amigdalectomie, comă, etilism, narcoză
  - traumatism toracic deschis.

Aspectul clinic este necaracteristic în această fază:

- ◊ pseudogripal (febră, artromialgii, inapetenţă, stare generală proastă);
- ◊ pneumonic (clinic şi radiologic: aspect de pneumonie bacteriană);
- ◊ stare septică criptogenetică.

Scanned with OKEN Scanner

1.2. Perioada de supuraţie deschisă

Clinic – asociere sugestivă:

1. sindrom infecţios (febră, frisoane, transpiraţii, alterarea stării generale);
2. sindrom de pneumonie supurată (tuse cu expectoraţie muco-purulentă, abundentă, stratificabilă, uneori vomică, eventual sanghinolentă);
3. obiectiv: sindrom de condensare sau pleuretic (în caz de fistulizare în pleură) sau cavitar (după evacuare).

Radiologic, pot apărea următoarele aspecte:

- opacitate pneumonică, cu clarifiere centrală ulterioară;
- opacitate rotundă, cu margini difuze (reacţie perifocală);
- imagine hidroaerică + reacţie perifocală (inel marginal).

Laborator:

- VSH accelerată;
- leucocitoză + neutrofilie + anemie feriprivă;
- examenul sputei:
  - leucocite alterate
  - piocite
  - hematii
  - fibre elastice (marca necrozei)
  - elemente etiologice: cîrlige hidatice, celule neoplazice, micelii, BK (în cazul supuraţiilor secundare).

Bronhoscopia este obligatorie, atît cu viză diagnostică (10% din cazuri avînd etiologie neoplazică – practic, orice supuraţie pulmonară la un bărbat peste 40 de ani va fi considerată pe fond neoplazic pînă la proba contrarie), cît şi terapeutică (pentru aspirarea puroiului stagnant sau extracţia de corp străin).

Computer-tomografia poate fi utilă în cazurile neclare.

2. DIAGNOSTICUL FORMEI CLINICE

Se precizează în funcţie de următoarele elemente:

2.1. Starea pulmonară preexistentă

2.1.1. **Supuraţia secundară** este sugerată de asocierea semnelor afecţiunii preexistente (cunoscută sau ignorată pînă atunci), topografia supuraţiei (de obicei cu anaerobi) suprapunîndu-se pe cea a leziunii de bază:

- bronşiectazie;
- pneumonie;
- chist hidatic;
- neoplasm bronhopulmonar;
- tuberculoză;
- infarct pulmonar;
- chist aerian;
- corp străin endobronşic.

2.1.2. **Supuraţia primitivă** este sugerată de:

- debutul în plină sănătate aparentă;
- de obicei abces unic, rareori de mari dimensiuni;
- localizarea de elecţie la nivelul segmentului axilar superior (Fowler), mai frecvent drept, etiologia fiind reprezentată de obicei de anaerobi;
- excluderea unei afecţiuni pulmonare preexistente.

2.2. Sediul supuraţiei poate fi:

- în forma acută:
  - ◊ localizat – abces unic
  - ◊ multiplu – bronhopneumonie abcedată;
- în forma cronică:
  - ◊ localizat – abces cronic (cu pereţi groşi, denşi = imagine de "chenar")
  - ◊ difuz – pioscleroză.

N.B. Formele cronice sunt rare (în era preantibiotică peste 50% din cazuri se cronicizau).

2.3. Modalitatea evolutivă poate fi:

- cu caracter autolimitant (abces unic sau multiplu);
- fără tendinţă de autolimitare (gangrena pulmonară).

Gangrena pulmonară, extrem de gravă, este determinată de grefarea unei infecţii cu germeni foarte virulenţi (asociere de anaerobi şi fuzospirili) pe un organism cu rezistenţă deprimată; tabloul clinic se caracterizează prin:

- stare generală extrem de alterată;
- lipsa scăderii febrei şi a ameliorării stării generale după exteriorizarea supuraţiei;
- spută foarte fetidă, conţinînd un amestec de puroi, sînge şi sfaceluri pulmonare;
- radiologic: bloc mare, opac, imprecis delimitat, cu clarifieri şi sfaceluri.

3. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Germenii cauzali ar fi reprezentaţi în 10% din cazuri de flora aerobă, în 46% din cazuri de anaerobi, iar în restul cazurilor ar exista o floră mixtă, asociată.

Recoltarea sputei (optim prin bronhoscopie, puncţie transtraheală sau aspiraţie transtoracică) pentru identificarea germenului cauzal şi antibiogramă este foarte utilă (în special în caz de rezistenţă la antibiotice) şi va preceda în mod obligatoriu iniţierea antibioterapiei.

4. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

- hemoptizie (apanajul fazei acute a supuraţiei);
- complicaţii septice
  - de vecinătate: pleurezie purulentă, piopneumotorax, pericardită purulentă, mediastinită purulentă, abces subfrenic
  - prin diseminare hematogenă (septicemie cu septico-pioemie): abcese viscerale (cerebral, hepatic, renal), artrite supurate, nefrite interstiţiale, endocardită;
- amiloidoză secundară cu sindrom nefrotic;
- suprainfecţie tuberculoasă;
- vindecare cu fibroză retractilă: bronşiectazie;
- cavităţi reziduale care pot persista ani de zile fără a se infecta, dar se pot reinfecta ulterior;
- neoplasm pe cicatrice (după metaplazie malpighiană);
- cronicizare (abces cronic sau pioscleroză) cu evoluţie ulterioară spre CPC;

Scanned with OKEN Scanner

Abcesul cronic este sugerat de:
- episoade supurative în istoric;
- tuse cu expectoraţie purulentă;
- sindrom de condensare;
- imagine radiologică hidroaerică cu chenar gros.

Pioscleroza este caracterizată de:
- episoade supurative multiple;
- asimetrie toracică, zone de submatitate, raluri bronşice diverse;
- radiologic: deviaţia traheii, atracţia grilajului costal şi a diafragmului, imagini hidroaerice alternînd cu benzi de fibroză, zone opace şi luminozităţi neuniforme.

5. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

5.1. În faza de debut

- clinic:
  - pneumonia acută bacteriană sau virotică
  - lobita tuberculoasă;
- radiologic:
  - infiltratul eozinofilic labil Löffler
  - tumorile pulmonare.

5.2. În faza de supuraţie deschisă

- pleurezia purulentă fistulizată în bronşii;
- pneumonia asociată cu bronşită purulentă;
- bronşiectazia;
- bronşita purulentă asociată cu imagini hidro-aerice pseudopulmonare (megaesofag, colotorax);
- neoplasmul bronhopulmonar.

5.3. În faza de supuraţie cronică

- fibroza tuberculoasă;
- neoplasmul bronhopulmonar excavat (în special cel epidermoid);
- caverna tuberculoasă;
- nodulul silicotic excavat;
- caverna din granulomatoza Wegener.

PROFILAXIE

- tratamentul prompt şi corect al supuraţiilor căilor aeriene superioare şi al pneumoniilor bacteriene;
- evitarea surmenajului, epuizării, expunerii la frig, umezelii, a ingestiei de lichide reci, a expunerii la atmosferă poluată, suprimarea fumatului;
- igienă dentară (pentru a evita popularea cu anaerobi);
- administrarea profilactică de antibiotice la pacienţii cu focare septice în aria ORL/BMF şi care urmează să fie supuşi unor manevre chirurgicale traumatizante;
- tratamentul bolilor de fond predispozante (alcoolism, diabet, saturnism): protecţia cu antibiotice a acestor bolnavi în cursul intervenţiilor chirurgicale.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

1.1. Repaus la pat în condiţii de spitalizare, minimum 4-6 săptămîni, în cazul supuraţiilor acute, ca şi în cazul episoadelor febrile ale supuraţiei cronice.

1.2. Dietă normocalorică (25 cal/kgc/zi), predominant lichidă şi semilichidă în cursul perioadei febrile, aportul hidric abundent favorizînd drenajul; dietă hipercalorică la pacienţii subnutriţi.

2. TRATAMENTUL MEDICAL

OBIECTIVE:

1) drenajul focarului supurativ;
2) distrugerea germenului cauzal prin chimioterapice şi antibiotice.

2.1. Drenajul

2.1.1. **Drenajul postural** previne retenţia, scade fenomenele septice şi facilitează acţiunea medicamentelor (*v. Bronşiectazia*).

2.1.2. **Bronhoaspiraţia pe bronhoscop** este recomandabilă în special cînd drenajul este dificil din cauza obstruării bronhiei de drenaj prin dopuri de mucus şi puroi vîscos.

2.1.3. **Puncţia pleurală**, urmată de SPĂLARE CU SER FIZIOLOGIC şi ADMINISTRARE INTRAPLEURALĂ DE ANTIBIOTICE este necesară în caz de empiem pleural asociat; în caz de eşec se recurge la PLEUROTOMIE + DRENAJ CHIRURGICAL.

2.1.4. **Fluidifiantele, expectorantele, mucoliticele** şi **hidratarea** sunt recomandabile pentru a ajuta drenajul; asocierea în infuzii de **defetidizante** (uleiuri aromate volatile) este foarte utilă, altfel atmosfera din salon poate deveni irespirabilă (în special în caz de anaerobi şi gangrenă pulmonară):

1. Rp/		2. Rp/	
Hiposulfit de sodiu	20 g	Infuzie specii pectoralis	6/120
Benzoat de sodiu	30 g	Benzoat de sodiu	6 g
T-ra eucalipt	20 g	Acetat de amoniu	4 g
Sirop codeină	āā 30 ml	Guaiacol	
Sirop tolu		Eucaliptol	
		Sirop de tolu	30 ml
Apă distilată ad 300 ml			
D.s. intern, cîte o lingură la 3 ore.		D.s. intern, cîte o lingură la 3 ore.	

2.1.5. **Bronhodilatatoarele** sunt de asemenea utile, ca adjuvante pentru drenaj.

2.2. Tratamentul etiologic (antiinfecţios)

Se începe pe criterii de probabilitate (bacilul fragilis fiind unicul anaerob insensibil la penicilină):

Scanned with OKEN Scanner

° PENICILINĂ 10-20 mil UI/zi, în perfuzie i.v. (cîte două perfuzii/zi a 4 ore), asociată cu PROBENECID 500 mg × 4/zi (pentru a mări concentraţia penicilinei prin diminuarea excreţiei sale renale) şi METRONIDAZOL 2 g/zi (1 cp = 250 mg/6h) p.o. (deoarece este sinergic cu Penicilina şi, în plus, este eficient şi pentru b. fragilis); se pot asocia KANAMICINĂ (1,5 mg/kgc/8h) sau GENTAMICINĂ (240 mg/zi), pentru lărgirea spectrului antimicrobian (adăugate de la început sau numai în cazurile cu risc vital din cauza terenului precar sau complicaţiilor).

N.B. a) administrarea aminoglicozidelor în priză unică jurnalieră (microperfuzie de 30-60') ar fi mai eficientă (pick bactericid mai puternic) şi mai puţin toxică, doza iniţială necesară fiind aceea care asigură o concentraţie serică de 10 ori mai mare decît CMI;

b) după administrarea drogului, se vor perfuza rapid 50 ml SF pentru a evita iritaţia endovenoasă (flebita);

c) dacă după 3-4 zile febra nu scade, iar starea generală nu se ameliorează evident, se poate dubla doza de Penicilină sau se schimbă antibioticul conform antibiogramei.

° CLINDAMICINA 600 mg/6h i.v. (apoi 300 mg/6h p.o. imediat ce pacientul devine afebril, cu stare generală bună) ar reprezenta o alternativă pentru cazurile cu risc vital.

În general, conform sensibilităţii la antibiotice, se pot folosi:

- pentru stafilococ şi bacilul Friedländer:
  - ° OXACILINĂ 4-12 g/zi + GENTAMICINĂ 240 mg/zi sau
  - ° CLOXACILINĂ 4-12 g/zi + GENTAMICINĂ 240 mg/zi sau
  - ° o cefalosporină de generaţia a III-a (CEFOTAXIMĂ 1-2 g/8h i.v. sau CEFTIZOXIMĂ 2 g/12h sau CEFUROXIMĂ 750 mg/8h) + GENTAMICINĂ 240 mg/zi sau
  - ° VANCOMICINĂ 1 g/12h + TOBRAMICINĂ 1-2 mg/kgc/8h;
- pentru bacilul piocianic:
  - ° CARBENCILINĂ 30 g/zi + GENTAMICINĂ 240 mg/zi;
- pentru anaerobi:
  - ° CLINDAMICINĂ 1,2-3,6 g/zi sau
  - ° LINCOMICINĂ 2-4 g/zi;
- pentru Candida şi Aspergillus:
  - ° FLUCITOZINĂ + AMFOTERICINĂ B sau
  - ° FLUCITOZINĂ + CLOTRIMAZOL sau
  - ° FLUCONAZOL 1 fl = 200 ml = 100 mg/12h, în administrare lentă (mn. 20') × 6-8 săptămîni;
- pentru Nocardia:
  - ° PENICILINĂ G + SULFADIAZINĂ;
- pentru abcesele amoebiene:
  - ° METRONIDAZOL sau TINIDAZOL (Fasigyn)
  - ° CLOROCHINĂ sau HIDROXICLOROCHINĂ.

Cauzele eşecului terapeutic:

- leziuni necrotice întinse;
- drenaj insuficient (bronşic sau pleural);
- teren foarte precar;
- antibiotic ineficient sau în doză insuficientă.

Durata tratamentului – în funcţie de etiologie şi de eficienţă – este de minimum 6 săptămîni, putînd ajunge la 16 săptămîni.

2.3. Tratamentul simptomatic şi al complicaţiilor

- febra mare → aminofenazonă;
- tusea excesivă → codeină, noscapină;
- transpiraţiile profuze → atropinice;
- durerile toracice → antalgice;
- hemoptizia → *v. Bronşiectazia;*
- insuficienţa respiratorie → *v. Bronşita cronică.*

2.4. Tratamentul fondului patologic preexistent

- echilibrarea diabetului zaharat + trecere la insulină cristalină;
- tratamentul asociat al insuficienţelor organice cronice (hepatică, renală); atenţie la contraindicaţiile antibioticelor!

3. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Constă în exereza segmentului sau lobului afectat.

Indicaţii:

- absenţa vindecării supuraţiei după un tratament medical corect de 4-6 săptămîni;
- tendinţă la hemoptizii masive şi repetate;
- tendinţă evolutivă spre fibroză mutilantă (fibrotorax, pioscleroză);
- înlăturarea fondului cauzal primar al supuraţiilor secundare (tumori bronşice, corpi străini etc.);
- suspiciune de neoplazie.

Condiţii optime:

- stare generală bună, cu afebrilitate şi reducerea expectoraţiei sub 50 ml/zi;
- rezervă respiratorie suficientă, obiectivată prin BRONHOSPIROMETRIE SEPARATĂ pentru evaluarea preoperatorie a capacităţii pulmonare restante.

Contraindicaţii:

- risc operator major (tare organice majore, vîrstnici);
- bilateralitatea procesului supurativ;
- bronhoree abundentă (plin proces evolutiv).

Moment optim:

- nu prea devreme, pentru a oferi o şansă reală tratamentului medical;
- nu prea tîrziu, înainte de afectarea pleurei şi a mediastinului, precum şi înainte de transformarea în supuraţie cronică cu amiloidoză sau CPC.

Risc: mortalitatea perioperatorie la pneumectomizaţi este de cca 5-10% (mai mică în cazul rezecţiilor limitate).

N.B. La pacienţii cu rezervă pulmonară redusă sau risc operator major, se poate practica incizie cu drenaj pe cateter, printr-o zonă de simfiză pleurală.

Scanned with OKEN Scanner

8. CANCERUL BRONHOPULMONAR

DEFINIŢIE: tumoră pulmonară malignă cu punct de plecare (în peste 80% din cazuri) la nivelul epiteliului bronşic glandular, cu depistare adesea tardivă (peste 2/3 din cazuri) din cauza unei evoluţii asimptomatice în perioada terapeutic eficientă.

IMPORTANŢĂ:

- cea mai frecventă cauză de deces prin neoplazii la bărbaţi (locul III la femei după cancerul de sîn şi cancerul uterin);
- creştere explozivă a incidenţei în ţările industrializate (incidenţa se dublează la fiecare 10-15 ani);
- procentul vindecărilor a crescut modest în ciuda progreselor în materie de depistare şi terapeutică (13% în prezent faţă de 5% în urmă cu 30 de ani; media supravieţuirii = 6-18 luni – 20% la 1 an, 10% la 5 ani).

RAPEL ANATOMOPATOLOGIC

A. Clasificarea după localizarea la debut (este posibilă numai iniţial, înaintea invaziei masive spre ţesuturile din jur):

* **CBP cu debut central** (pe o bronhie mare: principală, lobară sau segmentară) apare iniţial ca o îngroşare a mucoasei, ulterior progresînd:
- endobronşic (precoce) ca o masă neregulată, friabilă, cu tendinţă de a obstrua lumenul, favorizînd atelectazia, infecţia şi abcedarea teritoriului tributar bronhiei;
- exobronşic (ulterior) spre ţesuturile din jur (pe care le invadează) şi spre ganglionii regionali (hilari şi mediastinali);
- metastazare la distanţă (tardiv).

Tipul histologic obişnuit: CBP cu celule mici, CBP epidermoid.

Metoda obişnuită de depistare: bronhoscopia.

* **CBP cu debut periferic**, fără afectarea bronhiilor mari, cu extensie precoce spre pleură, dar tardivă spre ganglionii regionali.

Tipul histologic dominant: adenocarcinom.

Metoda obişnuită de depistare: examenul radiologic.

B. Clasificarea histopatologică

Conform OMS (1981), există 4 forme majore:

1) **Carcinom cu celule scuamoase (epidermoid)**
2) **Carcinom cu celule mici (small celi)**
3) **Adenocarcinom**
4) **Carcinom nediferenţiat, cu celule mari**

PARTICULARITĂŢI CLINICE

Cancerul epidermoid
- incidenţă: 25-30% (dar în descreştere lentă);
- localizare: de obicei centrală (80%), cu tendinţă la tuse şi complicaţii endobronşice (pneumonie, atelectazie);
- tendinţă crescută la exfoliere (detectare posibilă în stadiile precoce prin ex. citologic al secreţiei bronşice);
- asociere frecventă cu sindroame paraneoplazice:
  - hipercalcemie (prin producţie ectopică de Pth)
  - osteoartropatie hipertrofică
  - hipercoagulabilitate (tromboză venoasă profundă);
- evoluţie îndelungată (3-4 ani pînă apare tumora primară);
- tendinţă scăzută la diseminare (şansă mai mare pentru eficienţa terapeutică).

Adenocarcinomul
- incidenţă: 20-40% (forma obişnuită la nefumători, în special femei tinere);
- localizare: de obicei periferică (70%) ca formaţiune unică sau pseudopneumonică;
- structură glandulară producătoare de mucină (pretează la confuzie cu metastazele de la adenocarcinoame);
- asociere posibilă cu sdr. paraneoplazice (aceleaşi);
- diseminare rapidă extratoracică (oase, ficat, creier) pe cale hematogenă.

Carcinomul cu celule nediferenţiate
- incidenţă: 15%;
- localizare: de obicei centrală;

Scanned with OKEN Scanner

- variantele histologice (cu celule clare sau gigante) sunt dificil de identificat;
- asociere cu sdr. paraneoplazice: în special ginecomastie;
- evoluţie rapidă (diseminare metastatică hematogenă în oase, ficat, creier).

Carcinomul cu celule mici

- incidenţă: 20%;
- localizare: de obicei centrală/hilară (95%);
- subtiparea histologică – poligonal, limfocitic, fusiform, "bob de orez" (*oat cell*) – este lipsită de importanţă practică;
- sdr. paraneoplazice frecvent asociate:
  - sindromul secreţiei inadecvate de hormon antidiuretic (Schwartz-Bartter) → semne de intoxicaţie cu apă
  - hipercoagulabilitate
  - sdr. cushingoid
  - sdr. miastenic (Eaton-Lambert)
  - ginecomastie
- evoluţie rapidă (creştere accelerată a dimensiunilor tumorii, cu deteriorarea stării generale);
- diseminare precoce hematogenă (creier, oase, ficat) – dureri osoase, sdr. miastenic, tulburări neurologice, hepatomegalie + icter, adenopatii periferice, tumori subcutanate – şi invazie spre pleură (pleurezie asociată);
- răspuns terapeutic (la chimio- şi radioterapie) iniţial spectaculos, dar cu recidive frecvente (atît ale localizării iniţiale, cît şi la distanţă).

Actualmente există tendinţa de a împărţi CBP în două entităţi clinico-biologice şi terapeutice:

I. Cancerul cu celule mici – cancerul micro-celular (small cell lung cancer – SCLC) = 20% din cazuri.

II. Cancerul non-micro-celular (non small cell lung cancer – NSCLC) = 80% din cazuri.

RAPEL ETIOPATOGENIC

Mecanismul intim al carcinogenezei este neclar. Au fost decelaţi agenţi mutageni şi carcinogeni atît în faza particulată a fumului (benzopiren, dibenzantracen, nicotină), cît şi în faza volatilă (hidrazină, clorură de vinil, metan, formaldehidă). Carcinogeneza ar fi rezultatul dezechilibrului dintre factorii oncogeni (carcinogeni, factori autocrini de creştere şi receptori ai acestora, gene oncogene) şi factorii de protecţie antioncogeni (inhibitori ai proliferării, gene oncosupresoare).

1) Fumatul. Studii ştiinţifice au demonstrat concludent că fumatul de ţigarete reprezintă cauza majoră a cancerului bronhopulmonar. Riscul de CBP, de 20-30 de ori mai mare la fumători faţă de nefumători, este proporţional cu doza cumulativă (apreciată în "pachete-an") – una din 7 persoane care fumează 2 pachete/zi va muri de cancer pulmonar – şi scade după 15 ani de la abandonarea fumatului (fără a atinge însă nivelul nefumătorilor). Toate formele histologice de CBP sunt crescute la fumători, cu excepţia unor adenocarcinoame la femei şi a subtipului de carcinom bronhiolo-alveolar. Nu trebuie neglijat rolul fumatului pasiv care ar creşte riscul NBP de 2 ori!

2) Poluarea atmosferică (fumul industrial, în special prin hidrocarburile aromatice) ar explica prevalenţa crescută în mediul urban.

3) Factorii profesionali industriali: azbest, hidrocarburi policiclice aromate, radon, uraniu, beriliu, crom, nichel.

4) Leziunile pulmonare preexistente: zonele cicatriceale şi granulomatoase (în special post-tbc sau după supuraţii) favorizează adenocarcinomul, iar fibrozele pulmonare favorizează apariţia carcinomului bronhiolo-alveolar.

5) Factorii genetici: predispozanţi, efecte mutagene ale unor agenţi patogeni, celule neoplazice prezentînd leziuni genetice cîştigate. Detectarea predispoziţiei genetice ar fi un element esenţial în demararea programelor de profilaxie.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. PREZUMŢIA DIAGNOSTICĂ

1.1. Prezumţia clinică

- bărbat în vîrstă de peste 40 de ani, mare fumător (15-20 cartuşe/an);
- apariţia unei tuse persistente adesea rezistentă la antitusive;
- schimbarea caracterului tusei (eventual cu paroxisme) sau schimbarea cantităţii sau/şi calităţii sputei la un bolnav cu bronşită cronică;
- pneumonii recidivante (cu aceeaşi topografie).

Se pot asocia:

1.1.1. Sindroame de evoluţie tumorală endobronşică:

- hemoptizie (cantităţi mici şi repetate la un bolnav cu tuse persistentă, nejustificată);
- stridor sau wheezing localizat;
- dispnee (prin mecanism obstructiv);

obiectiv:

- sindrom de condensare de tip pneumonic;
- sindrom de condensare de tip atelectatic;
- sindrom cavitar ± abcedare secundară.

1.1.2. Sindrom de evoluţie tumorală periferică – coafectarea pleurei:

- durere parietală toracică;
- dispnee (prin mecanism restrictiv);

obiectiv:

- sindrom pleuretic (cu tendinţă la recidivă rapidă după evacuare) prin obstrucţie limfatică sau invazie pleurală.

Scanned with OKEN Scanner

1.1.3. **Manifestări paraneoplazice** (consecutive producerii de hormoni ectopici la nivelul procesului neoplazic; lipsesc în cazul în care precursorii polipeptidici ai acestor hormoni nu sunt metabolizaţi la forma activă de către ţesutul neoplazic):

- sindroame endocrino-metabolice:
  - hipersecreţie de ACTH putînd produce un sindrom Cushing frust (astenie musculară, hiperpigmentare, poliurie, alcaloză, hipokaliemie)
  - hipersecreţie de ADH: hiponatremie, cefalee, apatie, confuzie, vărsături (ulterior convulsii, hiporeflexie, hipotermie, comă – semne de intoxicaţie cu apă)
  - hipercalcemie (prin secreţie de polipeptide paratiroid-hormon-like) care poate produce anorexie, constipaţie, mialgii, greaţă, vărsături, astenie musculară etc.
  - osteoartropatie hipertrofică pneumică (posibil prin vasodilataţie şi fenomene de tip fistulă arterio-venoasă de cauză hormonală);
- sindroame neuromiopatice:
  - polimiozită
  - miastenie
  - neuropatii periferice;
- tromboflebite migratorii;
- sindroame hematologice
  - anemii hemolitice
  - aplazie medulară
  - reacţie leucemoidă
  - CID;
- acanthosis nigricans.

1.1.4. **Manifestări metastatice**

1.1.4.1. **Loco-regionale**

- obstrucţie traheală sau a marilor bronhii (tiraj, cornaj, wheezing localizat);
- compresie esofagiană (disfagie);
- paralizie de nerv laringean superior (disfonie);
- pareză de nerv frenic (dispnee şi semiascensiune diafragmatică);
- plexalgie brahială (umăr, braţ, omoplat) în sindromul Pancoast Tobias din localizările apicale ± sdr. Claude Bernard-Horner (mioză, enoftalmie, ptoza pleoapei superioare) în cazul invaziei simpaticului cervical;
- compresia VCS cu cianoză şi edem "în pelerină";
- extensie pericardică (aritmii, tamponadă);
- diseminare limfangitică → insuficienţă respiratorie.

1.1.4.2. **La distanţă** (hematogene) – pot fi silenţioase sau manifeste în funcţie de localizare, mărime, ritm de creştere:

- hepatice (hepatomegalie nodulară, uneori dureroasă, icter colestatic cu creşterea fosfatazei alcaline şi γ-GTP);
- osoase, mai ales la nivelul vertebrelor, coastelor şi bazinului, de obicei osteolitice, cu tendinţă la compresie sau fracturi patologice;
- cerebrale (putînd da semne de iritaţie corticală cu convulsii sau semne de focalizare);
- cutanate.

1.2. Prezumţia paraclinică

1.2.1. Evidenţierea tumorii primitive

1.2.1.1. **Radiografia toracică standard** (faţă + profil)

- opacităţi hilare şi juxtahilare (cancer central) asimetrice ± adenopatie satelită interbronşică sau laterotraheală;
- opacităţi segmentare (atelectazie) sau lobare cu atracţia diafragmului, traheei, mediastinului, grilajului costal;
- opacităţi periferice (rotunde, cu limite netede sau imprecise);
- imagini cavitare (cavernă anfractuoasă sau abces în caz de suprainfecţie);
- opacifiere apicală ± eroziuni costale sau de corp vertebral (în sdr. Pancoast-Tobias)
- revărsate pleurale sau pericardice.

N.B. Radiografia poate fi normală în stadiile incipiente.

1.2.1.2. **Computer-tomografia toracică** precizează extensia şi invazia tumorii primare spre ganglionii mediastinali (care sunt anormali cînd diametrul lor depăşeşte 1,5 cm) şi structurile parietale şi mediastinale; adenopatiile hilare, diagnosticabile doar în 2/3 din cazuri prin radiografia standard şi 80% prin tomografia convenţională, sunt diagnosticate în 85% din cazuri prin CT.

1.2.1.3. **Bronhoscopia** este metoda de elecţie pentru diagnosticul CBP cu localizare centrală (75% din cazuri), rămînînd însă negativă în formele periferice; poate evidenţia leziuni burjonate, hemoragice sau stenozante, permiţînd biopsierea şi lavajul bronşic (minimum 5 specimene de spută).

1.2.2. Evidenţierea extensiei tumorale

1.2.2.1. **Radiografia osoasă** – este recomandabilă în caz de dureri osoase, hipercalcemie, valori crescute ale FA.

1.2.2.2. **Scintigrafia osoasă**

1.2.2.3. **RMN** – la pacienţii suspectaţi de metastaze epidurale în canalul medular.

1.2.2.4. **Computer-tomografia abdominală** – pentru depistarea metastazelor limfatice sau parenchimatoase.

1.2.2.5. **Computer-tomografia şi RMN craniană** – examen de rutină la pacienţii cu forma histologică cu celule mici (SCLC), unde metastazarea la nivelul SNC atinge 8-10% din cazuri (nu se recomandă pentru stadializarea celorlaltor forme – NSCLC).

2. CONFIRMAREA DIAGNOSTICĂ

Atestarea histopatologică a diagnosticului este obligatorie pentru demararea programului terapeutic; singura excepţie ar fi constituită de sindromul de compresiune a venei cave superioare, unde verificarea histopatologică va fi amînată pînă la rezolvarea urgenţei.

2.1. Citologia sputei este facilitată de recoltarea cu bronhoscopul flexibil; examenul repetat al sputei poate evidenţia celule atipice în 60-80% din cazuri în formele neoplazice centrale, dar numai în 15-20% în formele periferice.

Scanned with OKEN Scanner

2.2. Biopsia endobronşică este realizabilă în 2/3 din tumorile vizibile bronhoscopic.

2.3. Toracotomia exploratorie este recomandabilă cînd diagnosticul nu poate fi afirmat prin alte mijloace.

2.4. Mediastinoscopia şi biopsia ganglionară transbronşică pot fi utile în caz de adenopatii de vecinătate.

2.5. Puncţia biopsie percutană a tumorii este utilă în tumorile periferice solitare cu diametrul minim de 2 cm şi profunzime maximă de 10 cm.

2.6. Biopsia osoasă este recomandabilă numai în formele cu celule mici şi în formele rezecabile de NSCLC cînd există creşteri ale LDH şi FA, anemie, suspiciune la scintigrafie osoasă.

2.7. Citologia lichidului pleural – în formele cu invazie pleurală.

2.8. Biopsia cutanată – în cazurile cu metastaze cutanate.

2.9. Puncţia biopsie hepatică – în cazurile cu metastaze hepatice.

N.B. Markerii tumorali sunt utili în urmărirea evoluţiei, nu însă şi în depistarea precoce (screening sau diagnostic):
- antigen carcinoembrionar (CEA);
- alfa-fetoproteină (AFP);
- Ag CA 50 (antigen carbohidrat) al celulelor tumorale;
- NSE (neuron specific enolone) util în SCLC.

3. DIAGNOSTICUL DE STADIU

Cancerul bronhopulmonar este stadializat prin sistemul TNM, în acord cu *INTERNATIONAL STAGING SYSTEM FOR LUNG CANCER.*

T = tumora primară

Tx = carcinom ocult; celule maligne prezente în spută sau în lichidul de spălătură bronhoscopică, fără evidenţierea tumorii primare;

T0 = fără evidenţa tumorii primare (ex. prezentare extratoracică);

Tis = carcinom in situ;

T1 = tumoră mai mică de 3 cm în diametrul maxim, înconjurată de plămîn sau pleură viscerală, fără evidenţa invaziei proximale a unei bronhii lobare la bronhoscopie;

T2 = tumoră mai mare de 3 cm în diametrul maxim, cu invazia pleurei viscerale sau cu atelectazie asociată sau pneumonie obstructivă limitată la mai puţin de un plămîn; la bronhoscopie, tumora trebuie să fie la o distanţă de peste 2 cm distal de bifurcaţia traheală sau la o bronhie lobară; atelectazia asociată sau pneumonia obstructivă trebuie să cuprindă mai puţin de un plămîn întreg;

T3 = tumoră de orice dimensiune, cu extensie directă la peretele toracic, diafragm, pleură mediastinală sau pericard, fără a invada inima, marile vase, traheea, esofagul sau corpurile vertebrale, sau o tumoră situată pe bronhia principală la mai puţin de 2 cm de carenă, sau cu atelectazie asociată sau pneumonie obstructivă a întregului plămîn;

T4 = tumoră de orice dimensiune cu invazia mediastinului, a inimii, a marilor vase, traheii, esofagului, corpurilor vertebrale sau carenei sau prezenţa revărsatului pleural malign.

N = afectarea ganglionară

N0 = fără evidenţa metastazelor în ganglionii regionali;

N1 = metastaze în ganglionii peribronşici ipsilaterali (homolaterali) şi/sau în ganglionii hilari (inclusiv prin extensie directă);

N2 = metastaze în mediastinul ipsilateral sau în ganglionii subcarinali (ai bifurcaţiei traheale);

N3 = metastaze în mediastinul controlateral sau în ganglionii hilari, scaleni sau supraclaviculari (homo- sau controlaterali).

M = metastaze la distanţă

M0 = fără metastaze la distanţă cunoscute;

M1 = metastaze la distanţă dovedite.

Substadializarea TNM

Carcinom ocult	Tx	N0	M0
Stadiul 0 (in situ)	Tis	N0	M0
Stadiul I	T1-2	N0	M0
Stadiul II	T1-2	N1	M0
Stadiul IIIA	T3	N0-1	M0
	T1-3	N2	M0
Stadiul IIIB	T4	orice N	M0
	orice T	N3	M0
Stadiul IV	orice T	orice N	M1

4. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

În funcţie de localizare, formă anatomo-radiologică şi extensie, diagnosticul diferenţial la adult se face cu:
- cancerul centro-hilar
  - TBC primară
  - limfom hodgkinian
  - LMNH
  - tumori mediastinale
  - sarcoidoză
- cancerul cu opacitate segmentară sau lobară
  - pneumonie acută şi cronică
  - TBC forma pneumonică
  - infarct pulmonar
  - atelectazie de alte cauze

Scanned with OKEN Scanner

- cancerul cavitar
  - abces pulmonar
  - cavernă TBC
  - chist hidatic evacuat
  - granuloame infecţioase excavate
- cancerul periferic rotund
  - tuberculom
  - granuloame neexcavate
  - chist bronhogen
  - chist hidatic neevacuat
  - metastază unică
- cancerul cu pleurezie importantă, recidivantă
  - alte pleurezii serofibrinoase, hemoragice, chiliforme.

PROFILAXIE

1. Suprimarea fumatului – metodă a cărei eficienţă a fost deja probată (experienţa medicilor britanici a dovedit că suprimarea fumatului determină reducerea cu peste 70% a mortalităţii); sunt necesare programe guvernamentale complexe care să implice mass-media, şcoala, medicina primară etc. (*v. Bronşita cronică*)

2. Protejarea fumătorilor pasivi

TRATAMENT

Arsenalul terapeutic

- **rezecţia radicală chirurgicală;**
- **radioterapia;**
- **chimioterapia citostatică;**
- **imunoterapia;**
- **tratamentul simptomatic paleativ.**

1. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Este unica modalitate terapeutică aptă de *a vindeca* neoplasmul bronhopulmonar.

Aplicarea tratamentului chirurgical este limitată de absenţa unor metode eficiente de depistare precoce a CBP; peste 60% dintre pacienţii cu neoplazii pulmonare sunt evaluaţi ca inoperabili în momentul depistării.

Decizia de intervenţie ia în calcul:

1) **Tipul histopatologic al tumorii** – doar formele nonmicrocelulare sunt considerate tratabile chirurgical; formele micro-celulare au timpul de dublare a tumorii prea scurt şi metastazarea precoce (în special hematogenă) pentru a fi diagnosticabile în timp util tratamentului radical.
2) **Extensia anatomică** – stadiile I şi II (mai precis $T_1N_0M_0$, $T_2N_0M_0$ şi $T_1N_1M_0$) sunt unicele cu şansă chirurgicală.
3) **Starea generală** acceptabilă – în special cardio-pulmonară (funcţia ventilatorie, apreciată prin bronhospirometrie separată, este apreciată ca bună cînd VEMS > 1500 ml).

După luarea în considerare a acestor 3 factori, proporţia de operabilitate scade la cca 35%. Intraoperator, procentul de rezecabilitate în bune condiţii scade la 20% (restul de 15% fiind supraestimaţi favorabil preoperator, extensia toracică reală fiind mai mare). În final, dintre aceşti 20%, doar 5% sunt în viaţă la 5 ani după operaţie şi pot fi consideraţi vindecaţi operator.

Condiţiile unei supravieţuiri de durată ar fi deci:

1. *Tipul histopatologic* non-microcitar (prognostic optim în varianta cu celule scuamoase).
2. *Dimensiunile* tumorii (∅ < 3 cm, limitată la parenchim).
3. *Localizarea* periferică sau la mn. 2 cm distanţă de carenă (optim: nodulii solitari periferici).
4. *Extensia* absentă sau foarte limitată:
   - absenţa pleureziei/atelectaziei sau măcar limitarea atelectaziei la un segment (mx. un lob);
   - absenţa invaziei ganglionilor loco-regionali (hilari sau/şi mediastinali);
   - absenţa metastazelor la distanţă.
5. *Tratamentul complementar* adecvat (radioterapic şi chimioterapic).

Condiţiile unui cancer pulmonar nerezecabil:

1º Metastaze la distanţă (extratoracice sau în pulmonul controlateral).
2º Revărsat pleural persistent ± celule maligne.
3º Afectare mediastinală (prin extensie sau prin invazie limfogenă):
   - invazia traheii sau bronhiei principale (< 2 cm sub carenă);
   - afectare esofagiană (compresie sau invazie, cu disfagie);
   - afectare frenică (paralizie de hemidiafragm);
   - afectare a VCS (cianoză/edem "în pelerină");
   - afectare a nervului recurent (paralizie de corzi vocale);
   - adenopatie supraclaviculară-laterocervicală sau mediastinală controlaterală.
4º Neoplasm cu celule mici (excepţional depistat în stadiul $T_1N_0M_0$).
5º Stare generală precară
   - vîrstă avansată (> 70 de ani) – riscuri mari de bronhopneumonie, trombembolism pulmonar, IMA;
   - insuficienţă cardiacă avansată (ireductibilă);
   - IMA recent (sub 3 luni);
   - aritmii invalidante → ultimele trei condiţii prezentînd risc major de: recidivă IMA, EPA, insuficienţă

Scanned with OKEN Scanner

cardiacă hipodiastolică;
- pulmon restant insuficient: CVa < 40% CVt, HTAP, gazometrie alterată ($PaCO_2$ > 50 mm Hg, PaO_2 < 50 mm Hg) = insuficienţă respiratorie severă;
- insuficienţă hepatică sau renală avansată.

TIPURI DE INTERVENŢIE

Rezecţia tumorii şi a ganglionilor hilari homolaterali ± mediastinali.

Lobectomia este considerată astăzi ca fiind intervenţia de elecţie, rezultatele în ceea ce priveşte eficienţa fiind similare cu ale pneumectomiei (preferată pînă în 1970); tumorile periferice fără invazie ganglionară beneficiază de **lobectomie** sau chiar **segmentectomie**.

Pneumectomia sau **bilobectomia** sunt recomandabile în tumorile voluminoase.

Mortalitatea operatorie: 3% pentru lobectomie, 5-8% pentru pneumectomie.

2. RADIOTERAPIA

Este un tratament loco-regional care vizează tumora pulmonară şi extensia locală, fiind deci rezervat – ca şi tratamentul chirurgical – stadiilor localizate. Se folosesc fotoni de înaltă energie.

2.1. Radioterapia curativă

Indicaţii: formele neoplazice limitate la un hemitorace, fără invazie ganglionară (stadiile I şi II) sau cu interesarea ganglionilor mediastinali homolaterali la pacienţii cu contraindicaţii chirurgicale generale sau care refuză categoric tratamentul chirurgical.

Eficienţă: cu 5-10% mai mică decît a tratamentului chirurgical în tumorile cu diametru sub 4 cm.

Mod de aplicare: doze mari (posibile cu echipamentele şi tehnicile noi) → 60-70 Gy care prezintă însă dezavantajul efectelor secundare crescute asupra ţesuturilor sănătoase:
- regim continuu: 60-70 Gy în 6-7 săptămîni;
- regim fracţionat (discontinuu): 25-30 Gy în 2 săptămîni, apoi 3 săptămîni pauză, apoi încă 25-30 Gy în 2 săptămîni.

Contraindicaţii:
- diseminări metastatice la distanţă;
- stare generală alterată.

N.B. În stadiile local avansate nerezecabile, rezultatele sunt nesatisfăcătoare.

2.2. Radioterapia paleativă

Indicaţii: reducerea intensităţii tulburărilor produse de invazia hilară sau mediastinală:
- tuse frecventă, necontrolabilă;
- hemoptizii;
- compresie traheală cu dispnee;
- sindrom de venă cavă superioară.

N.B. În primele zile edemul postradic poate agrava simptomatologia, dar asocierea corticoterapiei este benefică.

Mod de aplicare: doze mici × durată scurtă × arii limitate (tumora primitivă, metastazele osoase).

2.3. Radioterapia preoperatorie

Aplicată cu 4-6 săptămîni înaintea tratamentului chirurgical cu scopul de a limita invazia şi de a steriliza metastazele de vecinătate, nu s-a impus deoarece temporizarea actului chirurgical nu este benefică.

2.4. Radioterapia postoperatorie

Este adesea aplicată în completarea tratamentului chirurgical (rezecţie completă sau incompletă) şi tinde să fie înlocuită de chimioterapie. Deşi studiile pe serii mari nu au demonstrat o ameliorare semnificativă, este încă utilizată standard la pacienţii cu tumori incomplet rezecate sau la cei cu ganglioni N_2 invadaţi tumoral.

COMPLICAŢIILE RADIOTERAPIEI

- esofagită → disfagie;
- inapetenţă, greaţă, vărsături;
- afectare glandulară bronşică → tuse uscată, persistentă;
- pneumonia de iradiere → fibroză pulmonară (reducerea surfactantului, cu formare de membrane hialine).

3. CHIMIOTERAPIA

Este principala armă terapeutică în CBP microcelular, dar eficienţa este controversată în celelalte forme.

Indicaţii:
- CBP limitat, dar cu contraindicaţii chirurgicale generale;
- CBP extins intratoracic, pentru frînarea extensiei şi cu rol paleativ;
- postrezecţii radicale chirurgicale (eficacitate neprobată);
- în combinaţie cu radioterapia în formele local avansate inoperabile (IIIA şi IIIB) dar cu stare generală bună, fără altă patologie asociată; chimioterapia primară (2-3 cicluri de Cisplatin la interval de 4 săptămîni) urmată de radioterapie completă ar ameliora cu 4% supravieţuirea la 2 ani şi ar scădea cu 13% riscul recidivei;
- formele metastatice NSCLC cu stare generală bună la vîrste sub 60 de ani, fără pierdere ponderală mare, cresc supravieţuirea la un an de la 19% la 25%.

Arsenalul citostatic

◊ CISPLATINUL este elementul esenţial al protocoalelor; ◊ derivatul său mai puţin toxic – CARBOPLATIN – este la fel de eficient.
Alte medicamente eficiente (răspuns complet sau parţial peste 15%): IFOSFAMIDA, VINBLASTINA, VINDESINA, MITOMICINA C.
Protocoalele cele mai utilizare (în NSCLAC): CISPLATIN-VINBLASTINĂ CISPLATIN-ETOPOSID CISPLATIN-VINBLASTINĂ-MITOMICINĂ CISPLATIN-IFOSFAMIDĂ

Scanned with OKEN Scanner

PROTOCOL	DOZE	ADMINISTRARE
V-C		
CISPLATIN	100 mg/m² i.v.	ziua 1
VINBLASTINĂ	5 mg/m² i.v.	zilele 1, 8, 15, 22, 29
		Se repetă la 3-4 săpt.
C-VP		
CISPLATIN	60 mg/m² i.v.	ziua 1
ETOPOSID	120 mg/m² i.v.	zilele 4, 6, 8
MVP		
CISPLATIN	120 mg/m² i.v.	zilele 1, 29
VINBLASTINĂ	4 mg/m² i.v.	ziua 1
MITOMICINĂ C	8 mg/m² i.v.	zilele 1, 71
I-P		
IFOSFAMIDĂ	2000 mg/m² i.v.	zilele 1-5
CISPLATIN	75 mg/m² i.v.	ziua 1

Tabelul 8.1
Combinații de chimioterapie în NSCLC

Efecte secundare:

- digestive: inapetență, greață, vărsături;
- granulocitopenie – trombocitopenie (la 3-7 zile) – anemie;
- infecții prin imunodepresie (letalitate 2-4%);
- cardiotoxicitate;
- neurotoxicitate;
- IRA;
- alopecie.

4. IMUNOTERAPIA

Depresia imunologică a fost incriminată în permiterea creşterii şi diseminării tumorii. Deocamdată, rezultatele practice nu sunt promițătoare, în ciuda elegantelor demonstrații ale cercetării fundamentale.

5. PARTICULARITĂŢI TERAPEUTICE

5.1. CBP microcelular (SCLC)

Chimioterapia este principala armă terapeutică, SCLC fiind în mod particular chimiosensibil (dar şi radiosensibil).

Citostaticele active în monoterapie sunt utilizate şi în polichimioterapie, schemele de asociere având o eficacitate echivalentă (răspuns inițial înalt = 80-90%, răspuns la prima recidivă = 20-30%) – *Tabelul 8.2.*

Efecte secundare – aceleași ca mai sus, cu următoarele particularități de toxicitate:

- cardiotoxicitate la doxorubicină şi adriamicină;
- neurotoxicitate la vincristină;
- nefrotoxicitate la cisplatin.

Asocierea chimioterapiei cu radioterapia asigură o rată a răspunsului de peste 90%.

PROTOCOL	DOZE	ADMINISTRARE
VP-16/C		
CISPLATIN	80 mg/m² i.v.	ziua 1
ETOPOSID (VP-16)	80 mg/m² i.v.	zilele 1-3
		Se repetă la 4 săpt.
VAC		
VINCRISTINĂ	1 mg/m² i.v.	zilele 1, 8, 15
DOXORUBICINĂ (ADRIAMICINĂ)	40 mg/m² i.v.	ziua 1
CICLOFOSFAMIDĂ	1 g/m² i.v.	ziua 1
		Se repetă la 4 săpt.
CAV		
CICLOFOSFAMIDĂ	1 g/m² i.v.	ziua 1
DOXORUBICINĂ	45 mg/m² i.v.	ziua 1
ETOPOSID (VP-16)	60 mg/m² i.v.	ziua 1
		Se repetă la 3 săpt.
CMCV		
CICLOFOSFAMIDĂ	700 mg/m² i.v.	zilele 1-5
METOTREXAT	20 mg/m² p.o.	zilele 18, 21
LOMUSTINĂ (CCNU)	70 mg/m² i.v.	ziua 1
VINCRISTINĂ	1,2 mg/m² i.v. (mx. 2 mg)	zilele 1, 8, 15, 22
		Se repetă la 4 săpt.

Tabelul 8.2
Combinații de chimioterapie în SCLC

TRATAMENTUL PE STADII

Stadiile limitate (I şi II) rar diagnosticate (sub 5%) – ChT + RT au rezultate bune: supraviețuire medie 18 luni (20-25% supraviețuire la 5 ani, 30-40% supraviețuire la 2 ani).

N.B. Radioterapia profilactică cerebrală scade notabil rata metastazelor cerebrale, dar fără a prelungi supraviețuirea şi prezentînd riscul leucoencefalitei postradice.

În absența tratamentului, media de supraviețuire este de cca 4 luni în formele localizate şi cca 2 luni în formele cu metastaze.

5.2. Boala metastatică

Chimioterapia este unica atitudine recomandabilă (dar cu rezultate inferioare bolii localizate).

Protocoale curente: VP-16/C, VAC sau alternativ.

Răspuns terapeutic: 65-85% din cazuri.

Supraviețuire medie: 7-12 luni.

Supraviețuire la 2 ani: 0-5%.

La pacienții cu risc crescut de toxicitate (prin vîrstă sau/şi disfuncții organice majore, stare generală alterată) se preferă ETOPOSID 50 mg/zi × 20 de zile/lună.

În caz de hemoptizii repetate, tuse chinuitoare sau sdr. de venă cavă superioară se practică iradiere paleativă.

Scanned with OKEN Scanner

PROTOCOL	DOZE	ADMINISTRARE
V-C		
CISPLATIN	100 mg/m² i.v.	ziua 1
VINBLASTINĂ	5 mg/m² i.v.	zilele 1, 8, 15, 22, 29
		Se repetă la 3-4 săpt.
C-VP		
CISPLATIN	60 mg/m² i.v.	ziua 1
ETOPOSID	120 mg/m² i.v.	zilele 4, 6, 8
MVP		
CISPLATIN	120 mg/m² i.v.	zilele 1, 29
VINBLASTINĂ	4 mg/m² i.v.	ziua 1
MITOMICINĂ C	8 mg/m² i.v.	zilele 1, 71
I-P		
IFOSFAMIDĂ	2000 mg/m² i.v.	zilele 1-5
CISPLATIN	75 mg/m² i.v.	ziua 1

Tabelul 8.1
Combinaţii de chimioterapie în NSCLC

Efecte secundare:

- digestive: inapetenţă, greaţă, vărsături;
- granulocitopenie – trombocitopenie (la 3-7 zile) – anemie;
- infecţii prin imunodepresie (letalitate 2-4%);
- cardiotoxicitate;
- neurotoxicitate;
- IRA;
- alopecie.

4. IMUNOTERAPIA

Depresia imunologică a fost incriminată în permiterea creşterii şi diseminării tumorii. Deocamdată, rezultatele practice nu sunt promiţătoare, în ciuda elegantelor demonstraţii ale cercetării fundamentale.

5. PARTICULARITĂŢI TERAPEUTICE

5.1. CBP microcelular (SCLC)

Chimioterapia este principala armă terapeutică, SCLC fiind în mod particular chimiosensibil (dar şi radiosensibil).

Citostaticele active în monoterapie sunt utilizate şi în polichimioterapie, schemele de asociere avînd o eficacitate echivalentă (răspuns iniţial înalt = 80-90%, răspuns la prima recidivă = 20-30%) – *Tabelul 8.2.*

Efecte secundare – aceleaşi ca mai sus, cu următoarele particularităţi de toxicitate:

- cardiotoxicitate la doxorubicină şi adriamicină;
- neurotoxicitate la vincristină;
- nefrotoxicitate la cisplatin.

Asocierea chimioterapiei cu radioterapia asigură o rată a răspunsului de peste 90%.

PROTOCOL	DOZE	ADMINISTRARE
VP-16/C		
CISPLATIN	80 mg/m² i.v.	ziua 1
ETOPOSID (VP-16)	80 mg/m² i.v.	zilele 1-3
		Se repetă la 4 săpt.
VAC		
VINCRISTINĂ	1 mg/m² i.v.	zilele 1, 8, 15
DOXORUBICINĂ (ADRIAMICINĂ)	40 mg/m² i.v.	ziua 1
CICLOFOSFAMIDĂ	1 g/m² i.v.	ziua 1
		Se repetă la 4 săpt.
CAV		
CICLOFOSFAMIDĂ	1 g/m² i.v.	ziua 1
DOXORUBICINĂ	45 mg/m² i.v.	ziua 1
ETOPOSID (VP-16)	60 mg/m² i.v.	ziua 1
		Se repetă la 3 săpt.
CMCV		
CICLOFOSFAMIDĂ	700 mg/m² i.v.	zilele 1-5
METOTREXAT	20 mg/m² p.o.	zilele 18, 21
LOMUSTINĂ (CCNU)	70 mg/m² i.v.	ziua 1
VINCRISTINĂ	1,2 mg/m² i.v. (mx. 2 mg)	zilele 1, 8, 15, 22
		Se repetă la 4 săpt.

Tabelul 8.2
Combinaţii de chimioterapie în SCLC

TRATAMENTUL PE STADII

Stadiile limitate (I şi II) rar diagnosticate (sub 5%) – ChT + RT au rezultate bune: supravieţuire medie 18 luni (20-25% supravieţuire la 5 ani, 30-40% supravieţuire la 2 ani).

N.B. Radioterapia profilactică cerebrală scade notabil rata metastazelor cerebrale, dar fără a prelungi supravieţuirea şi prezentînd riscul leucoencefalitei postradice.

În absenţa tratamentului, media de supravieţuire este de cca 4 luni în formele localizate şi cca 2 luni în formele cu metastaze.

5.2. Boala metastatică

Chimioterapia este unica atitudine recomandabilă (dar cu rezultate inferioare bolii localizate).

Protocoale curente: VP-16/C, VAC sau alternativ.

Răspuns terapeutic: 65-85% din cazuri.

Supravieţuire medie: 7-12 luni.

Supravieţuire la 2 ani: 0-5%.

La pacienţii cu risc crescut de toxicitate (prin vîrstă sau/şi disfuncţii organice majore, stare generală alterată) se preferă ETOPOSID 50 mg/zi × 20 de zile/lună.

În caz de hemoptizii repetate, tuse chinuitoare sau sdr. de venă cavă superioară se practică iradiere paleativă.

Scanned with OKEN Scanner

Metastazele solitare pulmonare pot fi rezecate dacă tumora primitivă a fost eradicată iar timpul de dublare este mare şi starea generală o permite.

Limfangita carcinomatoasă şi carcinomatoza miliară dau insuficienţă respiratorie acută (mergînd pînă la cord pulmonar subacut); de obicei, oxigenoterapia are o eficienţă modestă; HHC şi prednisonul pot fi eficiente; in extremis, se poate încerca radioterapie în doze mici sau chimioterapie (în tumorile sensibile).

6. TRATAMENTUL GENERAL

- psihoterapie;
- perfuzii cu glucoză, aminoacizi;
- PREDNISON 15-20 mg/zi p.o.

7. TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

7.1. Revărsatele pleurale recidivante şi dispneizante

- evacuare;
- simfizare cu citostatice (Tiotepa, Bleomicină, Ciclofosfamidă), Tetraciclină sau *Corynebacterium parvum* administrate intrapleural (pleurodesis).

7.2. Revărsatele pericardice cu tendinţă la tamponadă:

- evacuare;
- fistulă pericardo-bronşică creată chirurgical.

7.3. Obstrucţia traheobronşică

- ciclofosfamidă + corticoterapie;
- dezobstrucţie endoscopică (laser, crioablaţie) + endoproteză.

7.4. Hemoptiziile – în caz de eşec al hemostaticelor şi antitusivelor, radioterapia în doze mici poate favoriza trombozarea.

7.5. Bronhopneumonia

- asocieri antibiotice cu spectru larg şi în doze mari (pacienţii sunt imunodeprimaţi!);
- oxigenoterapie;
- bronhodilatatoare.

7.6. Sindromul de venă cavă superioară

- chimioterapie + corticoterapie;
- în caz de eşec → radioterapie.

7.7. Compresiunile medulare şi metastazele osoase non-responsive la chimioterapie pot beneficia de radioterapie paleativă.

Cercetările din ultimii ani afirmă eficacitatea unor noi citostatice în NSCLC:

° TAXOLOL (Paclitaxel);
° TAXOTERE (Doxetaxel);
° derivaţi de CAMPOTETECIN (CPT-11, IRINOTECAN);
° GEMCITABINĂ;
° EPIRUBICINĂ;
° VINORELBINĂ.

CBP rămîne o provocare pentru oncologia modernă. Speranţele sunt legate de:

1) aplicarea unor metode de diagnostic mai sensibile şi mai specifice care să permită depistarea precoce (inclusiv metode de screening);
2) introducerea unor noi modalităţi terapeutice mai eficace şi mai ţintite pe mecanismele carcinogenezei (anticorpi monoclonali cuplaţi cu citostatice, terapie genică).

Scanned with OKEN Scanner

9. EMBOLIA PULMONARĂ

DEFINIŢIE: migrarea unui embolus în circulaţia arterială pulmonară, de obicei un fragment de trombus, mai rar grăsime, aer sau lichid amniotic.

IMPORTANŢĂ:

- una din cele mai frecvente afecţiuni (300.000 cazuri/an şi cca 50.000 decese/an în SUA – majoritatea survenind în primele 60 de minute);
- cea mai puţin cunoscută;
- evoluţie întotdeauna imprevizibilă;
- una dintre cele mai periculoase urgenţe medicale, totuşi potenţial curabilă;
- incidenţa este în acelaşi timp subestimată = *underdiagnosis* (necroptic este prezentă în 1/3-2/3 din cazuri, rămînînd nediagnosticată intravitam în cca 85% din cazuri), dar şi adesea afirmată fără probe = *overdiagnosis*.

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Ocluzia arterei pulmonare determină (în funcţie de mărimea cheagului):

I. **Reducerea funcţională** (prin reflex vasoconstrictor pulmo-pulmonar) **şi anatomică** (prin amputare) **a patului vascular pulmonar**, ceea ce conduce la instalarea brutală a unei hipertensiuni arteriale pulmonare cu suprasolicitare acută a VD (nepregătit prin hipertrofie să facă faţă acestei suprasarcini), determinînd următoarele trei consecinţe:

1) *dilatarea acută a VD*, ceea ce determină insuficienţă tricuspidiană, deci *creşterea PAD* şi *stază retrogradă* (în teritoriul venos al marii circulaţii);
2) *scăderea FEjVD*, ceea ce determină o umplere diastolică deficitară a VS, deci *debit sistolic redus al VS* şi *hipotensiune arterială*;
3) *bombarea septului interventricular spre cavitatea VS*, ceea ce determină scăderea complianţei VS (prin reducerea camerei de umplere) şi reducerea debitului VS, cu hipotensiune arterială.

II. **Eliberarea de factori vasoactivi** de către plachetele activate la sediul cheagului (TxA_2 + serotonină), ceea ce determină **bronhospasm** şi, prin acesta, **insuficienţă respiratorie acută**.

III. **Reflex pulmo-coronarian vasoconstrictor**, avînd drept consecinţă **insuficienţă coronariană acută**.

IV. **Tulburări de distribuţie a circulaţiei pulmonare:** zona tributară arterei ocluzionate este ventilată deşi neirigată, afectînd astfel schimburile gazoase; după cîteva ore, pulmonul neperfuzat nu mai secretă surfactant, ceea ce conduce la colapsul alveolar (atelectazie); gradul de supleere a circulaţiei bronşice decide dacă apare sau nu infarctul pulmonar (necroza).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Fondul pe care survine

1.1.1. Stări primare de hipercoagulabilitate

- sugerate de:
  - AHC tromboembolice
  - tromboze recurente fără cauze aparente
  - tromboze la vîrstă tînără, în plină sănătate aparentă;
- cauzate de:
  - deficienţă de antitrombină III (principalul inhibitor al trombinei)
  - deficienţă de proteină C (consumă factorii Va şi VIIIa şi stimulează fibrinoliza)
  - deficienţă de proteină S (cofactor al proteinei C activate)
  - fibrinoliză deficitară (fie prin defect de eliberare, fie prin exces de inhibitori ai activatorului tisular al plasminogenului - tPA), ceea ce perturbă echilibrul fin dintre coagulare şi fibrinoliză.

Scanned with OKEN Scanner

1.1.2. Stări secundare de hipercoagulabilitate

- **Tromboza venoasă profundă** cauzată de:
  - intervenţii chirurgicale recente;
  - obezitate (prin stază venoasă);
  - neoplasme (generatoare de TVP, uneori embolia pulmonară putînd fi primul semn de neoplasm);
  - contraceptive orale;
  - sarcină;
  - sindroame nefrotice.
- **Tromboza atriului drept** cauzată de:
  - infarct miocardic;
  - fibrilaţie atrială;
  - cateterism cardiac.

1.2. Forme clinice

1.2.1. Forma gravisimă (embolie pulmonară masivă care determină o obstrucţie a arterei pulmonare suficientă pentru a produce HTAP şi suprasolicitare acută a VD).

MANIFESTĂRI CLINICE:

Moartea subită

Survine prin oprire cardiacă, uneori precedată de sincopă bradicardică.

Cordul pulmonar acut

Diagnosticul clinic este sugerat de triada:

1. durere toracică cu caracter pleuretic sau anginos, însoţită de anxietate extremă (cu senzaţie de moarte iminentă);
2. tahicardie;
3. dispnee brusc instalată, cu caracter de tahipnee (uneori wheezing) + cianoză = insuficienţă respiratorie acută.

La acestea se asociază semne de:

- insuficienţă cardiacă dreaptă (brusc instalată):
  - tahicardie + galop xifoidian presistolic
  - clivarea Z_2 în focarul pulmonarei
  - semn Harzer prezent
  - suflu sistolic xifoidian (insuficienţă tricuspidiană)
  - hepatomegalie + jugulare turgescente + reflux hepatojugular;
- insuficienţă circulatorie acută (uneori):
  - hTA (cu TA diferenţială mică)
  - puls filiform
  - extremităţi reci
  - transpiraţii profuze
  - oligurie.

Confirmarea paraclinică:

- **ECG** prezintă alterări uneori fugace:
  - aspect S_IQ_{III} (dar fără Q patologic în aVF);
  - undă T negativă în D_{III} şi V_1-V_5;
  - segment ST subdenivelat în V_1-V_2;
  - BRD complet sau incomplet;
  - HVD în emboliile pulmonare recurente;
  - uneori P pulmonar, aritmii atriale (EsA, FbA).
- **Radiologic:** aspectul este normal în primele 24h, ceea ce exclude pneumotoraxul sufocant şi criza gravă de astm.
- **Gazometric:** poate apărea hipoxemie (neobligatorie).
- **Bilanţul coagulării** indică semne de coagulopatie de consum, în special în cazul cheagurilor mari:
  - scad factorii I şi II;
  - trombocitopenie;
  - cresc produşii de degradare ai fibrinei (PDF); dozarea D-dimerilor fibrinei (ELISA) permite (cînd sunt absenţi) excluderea diagnosticului de embolie pulmonară, dar specificitatea este mai modestă (cazuri fals-pozitive).
- **Scintigrafia pulmonară** (simplă, repetabilă, neinvazivă) constituie principalul test screening pentru angiografie în cazurile cu pulmon indemn anterior, dar decisivă e impresia clinică; scintigrafia pulmonară prin injectare de Technetiu^{99m} evidenţiază ariile neirigate; combinată cu scintigrama ventilatorie prin inhalare de gaz radioactiv (Xe), indică ariile ventilate dar neperfuzate, confirmînd embolia pulmonară (ventilation/perfusion scintigraphy).
- **Angioscanografia toracică spiralată** (helical computerised tomography, CT pulmonary angiography) constituie o alternativă mai costisitoare, dar mai precisă (sensibilitate şi specificitate peste 90%).
- **Angiografia pulmonară** constituie *unica metodă care permite diagnosticul de certitudine (Golden Standard).*

  Indicaţii:
  - suspiciune clinică importantă;
  - probabilitate sau incertitudine de embolie pulmonară la scintigrafie.

  Precauţie obligatorie: cateterism ventricular drept prealabil (în caz de PVDTD > 20 mm Hg se recomandă angiografie supraselectivă, cu cantitate mică de substanţă de contrast); utilizarea **angiografiei cu substracţie digitală** (care necesită cantităţi mici de substanţă de contrast) permite depistarea cu riscuri minime a emboliilor.

  Aspect patognomonic: amputare pulmonară.

N.B. a) **flebografia** confirmă tromboza venoasă profundă în 70% din cazuri; **echo-doppler venoasă** şi **echocardiografia** (TTE şi TEE) pot identifica sursa trombusului;

b) **măsurarea PAP** (care poate depăşi 60 mm Hg) este utilă atît pentru diagnostic, cît şi în cursul tratamentului (fie prin cateterism drept, fie – neinvaziv – prin **echocardiografie doppler continuu**); cateterismul cardiac poate evidenţia reducerea debitului cardiac (*index cardiac* < 2500 ml/min/m^2) şi creşterea rezistenţei vasculare pulmonare peste 400 dyne/sec/cm^5.

1.2.2. Formele clinice medii

În cazul emboliilor medii, obstrucţia nu va genera HTAP şi suprasolicitare acută a VD, manifestîndu-se astfel:

1.2.2.1. Forma cu durere pleuretică şi dispnee antalgică (clinic, obiectiv şi radiologic – fără modificări, uneori frecătură pleurală).

1.2.2.2. Forma cu infarct pulmonar

Clinic: junghi toracic urmat de tuse cu expectoraţie hemoptoică şi, tardiv, de febră.

Scanned with OKEN Scanner

Radiologic:
- opacităţi triunghiulare în formă de ic, adiacente pleurei, adesea multiple;
- mici efuziuni pleurale;
- hemidiafragm ascensionat;
- infarctele vechi apar ca opacităţi liniare cicatriceale.

1.2.3. Formele subclinice

Deşi inaparente, prin repetare pot determina HTAP cronică şi CPC (cu evoluţie mai gravă şi mai rapidă decît cel generat de afecţiunile parenchimatoase).

2. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Se face în funcţie de simptomul dominant:

Junghiul toracic:
- pleurodinia (pleurezia sica);
- osteocondrita;
- fracturile costale;
- debutul pneumonic.

Dispneea asfixică:
- pneumotoraxul (bilateral, sufocant sau cu supapă);
- astmul bronşic (crize subintrante).

Insuficienţa circulatorie acută:
- infarctul ventriculului drept;
- şocul toxico-septic;
- tamponada cardiacă;
- tromboza cavei superioare.

Infarctul pulmonar:
- pneumonia bacteriană;
- pleurezia.

Formele subclinice:
- hipertensiunea arterială pulmonară primitivă.

PROFILAXIE

- Mobilizare precoce şi tratament anticoagulant pre- şi postoperator la **pacienţii cu risc:**
  - vîrstă peste 40 de ani;
  - intervenţii chirurgicale laborioase cu durata peste 1h;
  - obezitate;
  - neoplasme;
  - AP trombo-embolice.

° HEPARINĂ 50 mg s.c. cu 2h preoperator şi la 8h postoperator, continuînd cu 50 mg la 8h × 7 zile, eventual asociată cu DEXTRAN 40 în perfuzie i.v. intra- şi postoperator (cu efect antiagregant prin tapetarea pereţilor vasculari şi a plachetelor) sau

° HEPARINĂ FRACŢIONATĂ CU GREUTATE MOLECULARĂ JOASĂ (Enoxiparina, Fraxiparina)

Avantaje:
- administrare zilnică unică;
- risc trombocitopenic şi hemoragic diminuat.

° HEPARIN-DIHIDROERGOTAMINĂ (Embolex)

Avantaj: efect vasoconstrictor venos şi venular asociat.

Administrare: 0,5 mg cu 2h preoperator şi din 12 în 12h postoperator × 12 zile.

- Tratament trombolitic şi anticoagulant în IMA.
- Tratament anticoagulant preventiv în cardiomegalii, la protezaţii valvulari şi vasculari, precum şi în FbA precedînd ECV.
- Compresie pneumatică intermitentă a gambelor şi ciorapi cu compresie gradată (pre- şi postoperator, precum şi la pacienţii cu IMA), masaj muscular.

TRATAMENT

Se recomandă a fi efectuat în Unitatea de Terapie Intensivă.

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Repaus absolut la pat (minimum 3-5 zile), pentru a evita detaşarea de noi emboli.

2. TRATAMENTUL MEDICAL

2.1. Tratamentul durerii şi anxietăţii (generatoare de bronhospasm, coronarospasm sau vasoplegie)

° MORFINĂ 10 mg i.v. sau

° PETHIDINĂ 100 mg i.v., asociate cu

° ATROPINĂ 0,5-1 mg (vizînd sincopa bradicardizantă).

2.2. Tratamentul vasodilatator (vizînd suprimarea reflexelor patologice vasospastice)

° PAPAVERINĂ 40 mg × 2-3/zi;

° NOVOCAINĂ 1% 10 ml i.v.

2.3. Tratamentul insuficienţei respiratorii acute

° OXIGENOTERAPIE (are şi efect anxiolitic) cu debit puternic – 6-10 l/min; la nevoie se practică intubaţie şi respiraţie controlată.

2.4. Tratamentul insuficienţei circulatorii acute

° DOBUTAMINĂ 5-15 μg/kgc/min ± repleţie fluidică prudentă.

2.5. Tratamentul anticoagulant

° HEPARINA este recomandabilă în cazurile fără şoc şi fără încărcare severă a cordului drept, fiind destinată profilaxiei repetării emboliei; se administrează precoce,

Scanned with OKEN Scanner

în caz de suspiciune clinică (chiar înaintea confirmării paraclinice).

Mod de administrare: 100 mg i.v. în bolus, continuînd apoi în doză de 300-400 mg/zi × 7-10 zile (preferabil în perfuzie continuă cu un debit de 10 mg/oră, respectiv 15 mg/oră în emboliile masive; pentru a fi cert eficienți, trebuie menținut timpul Howell = 2 × N, iar timpul parțial de tromboplastină (PTT) = 1,5-2 × N (N = limita superioară a normalului).

Efecte secundare:

1) *hemoragii*, caz în care heparina se întrerupe; dacă hemoragiile sunt grave (ex.: AVC) se va administra Sulfat de protamină în aceeași doză ca ultima doză de heparină administrată (1 mg sulfat de protamină pentru 1 mg de heparină), i.v. lent (în 20-30');
2) *trombocitopenie*;
3) *hiperkaliemie*, explicabilă prin depresie aldosteronică produsă printr-un mecanism neclar (periculoasă în special la diabetici și în IRC).

N.B. Eficiența heparinelor cu greutate moleculară joasă este în curs de evaluare.

Anticoagulantele orale (dicumarinice) vor succeda heparinoterapiei, suprapunîndu-se acesteia pînă cînd indicele Quick ajunge în zona de eficiență (25-35%) prin epuizarea protrombinei sintetizate anterior, doza de întreținere obținîndu-se prin tatonare (de obicei sunt suficiente trei determinări ale IQ la 2 zile); administrarea se continuă cca 6 luni.

° ACENOCUMAROL (Trombostop) are efect mai rapid și de durată mai scurtă (semiviața = cca 8h); intră în acțiune la 48-72h (nu poate constitui tratament de atac); se începe cu 8 mg/zi (priză unică zilnică) × 3 zile, după care se reduce progresiv pînă la doza de întreținere utilă (în medie 1-3 mg/zi);

° WARFARINA (Coumadine) are un efect mai lent și mai durabil (semiviața = cca 36h), inducînd hipoprotrombinemia necesară în 3-5 zile; doza de întreținere: 2-10 mg/zi;

° DIFENADIONA (Pindione) are un timp de înjumătățire de 14-21 de zile; doza de atac = 20-30 mg/ziua I, 10-15 mg/ziua II; doza de întreținere = 2-5 mg/zi.

Contraindicații: gravide (risc malformativ), alăptare, intoleranță.

Conduita în caz de hemoragii (supradozaj):

1. stoparea administrării (suficientă în cazurile ușoare);
2. VITAMINĂ K1 hidrosolubilă (Fitomenadion) 10 mg i.v. (anulează efectele asupra coagulabilității în 6-8h);
3. PLASMĂ PROASPĂTĂ CONGELATĂ sau/și CONCENTRAT DE COMPLEX PROTROMBINIC (PPSB) în caz de hemoragii grave care necesită efect prompt.

Interferențe medicamentoase ale antivitaminelor K:

- medicamente care cresc necesarul de antivitamine K:
  - fenitoină
  - fenilbutazonă
  - fenotiazină
  - indometacin
  - tolbutamidă;
- medicamente care scad necesarul de antivitamine K:
  - fenobarbital
  - meprobamat.

2.6. Tratamentul trombolitic

Indicație: emboliile importante (afectînd minimum 2 artere lobare sau determinînd HTAP atestată sau IVD).

Eficiență: rezolvare mai rapidă și adesea mai completă decît în cazul anticoagulantelor, dar accidentele hemoragice sunt de cca 2 ori mai frecvente.

Utilitatea asocierii heparinei este discutabilă.

2.6.1. Agenții din generația I

° STREPTOKINAZĂ 250.000 UI în primele 30', apoi 100.000 UI/h × 24h;

° UROKINAZĂ 4.400 UI/kgc în primele 10', apoi 4.400 UI/kgc/h × 24h, sub controlul timpului de trombină (optim) sau al PDF (practic).

° ALTEPLAZĂ 100 mg în 2h.

Precauție: HHC înaintea administrării pentru a preveni reacțiile alergice.

Contraindicațiile tromboliticelor (Charbonnier, 2000):

- *absolute:*
  - manifestări hemoragice active sau recente
  - AP de AVC
  - AP recente de traumatisme sau tumori craniene sau medulare sau intervenții neurochirurgicale recente
  - retinopatii hemoragice
  - HTA necorijată (> 180/110 mm Hg)
  - resuscitare cardiorespiratorie recentă (< 10 zile)
  - anomalii de hemostază
  - suspiciune de pericardită sau disecție aortică;
- *relative:*
  - vîrstă > 75 de ani
  - traumatisme accidentale sau chirurgicale recente (< 10 zile)
  - puncții arteriale sau biopsii recente (< 10 zile)
  - insuficiență hepatică sau renală
  - sarcină sau naștere recentă
  - ulcer evoluînd de mai puțin de 3 luni
  - pancreatită acută
  - endocardită bacteriană;
- *specifice:*
  - reacție alergică cunoscută la streptokinază
  - teren alergic cunoscut
  - tratament anterior cu streptokinază sau alteplază.

Riscuri: accidente hemoragice care impun administrare de plasmă proaspătă congelată sau/și crioprecipitat (conținînd factorii I și VIII).

Scanned with OKEN Scanner

2.6.2. Agenţii din generaţia a II-a

° ACTIVATORUL TISULAR AL PLASMINOGENULUI (tPA)

Mod de administrare: 0,5 mg/kgc, pe cateter intraventricular drept.

Avantaje:

- eficienţă net superioară, probată angiografic (efect energic dar scurt, semiviaţa = 5');
- risc hemoragic de 25 de ori mai mic (afectează fibrina, dar nu şi fibrinogenul circulant!).

Dezavantaj: preţ de cost ridicat.

3. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

3.1. Embolectomia

Proceduri:

- chirurgical, pe torace deschis, în servicii cu posibilităţi de by-pass cardio-pulmonar → TROMBENDARTERECTOMIE;
- cu cateter de sucţiune introdus percutan transvenos în artera pulmonară.

Indicaţii:

- embolia pulmonară masivă generatoare de şoc, în care trombolitícele au eşuat (mortalitate ridicată!);
- HTAP cronică prin embolii recurente, de obicei refractară la anticoagulante şi trombolitice (efectul poate fi spectaculos, dar, riscul fiind notabil, este obligatoriu consimţământul informat).

3.2. Controlul fluxului în vena cavă inferioară

Indicaţii:

- embolie pulmonară sau tromboză venoasă profundă extensivă cu contraindicaţii acute pentru anticoagulante;
- sîngerări masive la anticoagulante;
- embolii recurente care compromit hemodinamica pulmonară;
- incapacitatea medicaţiei anticoagulante de a preveni recurenţa tromboembolică;
- embolii septice.

Proceduri:

- ligatura completă a venei cave inferioare, limitată azi la emboliile septice care sunt prea mici pentru a fi stopate altfel;
- clipsuri Adams-DeWeese aplicate extern pe vena cavă (afectează mai puţin hemodinamica);
- dispozitive intraluminale (de curînd aplicabile şi percutan):
  - umbrelele Mobin-Uddin;
  - filtrul Kimray-Greenfield.

N.B. Flebografia membrelor inferioare ar fi decisivă pentru alegerea conduitei optime:

- ♦ trombii flotanţi necesită trombolitice la tineri şi umbreluţe la vîrstnici;
- ♦ absenţa trombilor impune tromboliza.

Scanned with OKEN Scanner

10. PLEUREZIILE

DEFINIŢIE: acumulare intrapleurală de lichid cu caracter de exsudat, fie liber (în marea cavitate), fie închistat (în pleură compartimentată), consecutiv unui proces inflamator al foiţelor pleurale.

IMPORTANŢĂ:

- cca 1.000.000 de cazuri diagnosticate anual în SUA.

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

În mod normal, cavitatea pleurală conţine cca 20 ml de lichid necesar lubrefierii foiţelor pleurale; fluxul normal este dinspre pleura parietală spre cea viscerală.

Mecanismele acumulării lichidului intrapleural
(Cecil, 1992)

1) **creşterea presiunii hidrostatice în microcirculaţie** (insuficienţă cardiacă congestivă globală – stază retrogradă);
2) **creşterea permeabilităţii capilare** (inflamaţia pleurei);
3) **scăderea presiunii coloidosmotice a sîngelui** (hipoalbuminemii severe);
4) **perturbarea drenajului limfatic** (neoplazii);
5) **deplasarea lichidului de ascită spre cavitatea pleurală** prin defecte diafragmatice.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. DIAGNOSTICUL DE SINDROM LICHIDIAN AL MARII CAVITĂŢI

a) clinic:

- bombarea peretelui toracic + lărgirea spaţiilor intercostale;
- diminuarea amplitudinii mişcărilor respiratorii la nivelul hemitoracelui afectat;
- absenţa sau diminuarea transmiterii vibraţiilor vocale;
- matitate triunghiulară cu vîrful în axilă;
- diminuarea pînă la abolire a murmurului vezicular;
- frecătură pleurală, suflu pleuretic – în perioada de constituire sau de resorbţie a lichidului.

b) **radiologic:**

- opacitate de intensitate supracostală (mascînd desenul bronhovascular), omogenă, triunghiulară, cu limita superioară concavă în sus şi înăuntru, difuz conturată superior, cu împingerea mediastinului controlateral în acumulările masive;
- cantităţile mici devin vizibile pe radiografia de faţă cînd depăşesc 300 ml (umplînd sinusul costodiafragmatic) sau în decubit lateral (ca o bandă costo-marginală).

c) **puncţia pleurală:**

- confirmă prezenţa lichidului;
- se poate efectua cînd grosimea lamei de lichid este de minimum 10 mm în decubit lateral;
- necesită premedicaţie cu ATROPINĂ 1 mg i.m. cu 10' înainte pentru a preveni sincopa vagală;
- contraindicaţii: diateze hemoragice, tratament cu anticoagulante.

d) **biopsia pleurală percutană** – în caz de exsudat de cauză neclară + limfocitoză (tbc? neoplazie?).

În caz de eşec:

e) **toracoscopie + biopsie direcţionată** sau chiar

f) **toracotomie exploratorie.**

2. DIAGNOSTICUL TOPOGRAFIC (de sediu)

2.1. Pleurezia marii cavităţi

Are aspectul descris mai sus, mergînd de la umplerea exclusivă a sinusului diafragmatic, pînă la ocuparea întregii cavităţi, cu deplasare controlaterală a mediastinului şi insuficienţă respiratorie acută.

Scanned with OKEN Scanner

2.2. Pleureziile închistate

- apicală;
- costomarginală;
- diafragmatică;
- mediastinală;
- interlobară.

3. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

3.1. Aspectul şi analiza lichidului pleural

3.1.1. Lichidul clar

Necesită diferenţierea dintre exsudat (inflamator – produs prin afectarea foiţelor pleurale) şi transsudat (produs prin dereglarea echilibrului dintre factorii care determină producerea şi absorbţia lichidului pleural, adică prin creşterea presiunii capilare sau/şi prin scăderea presiunii coloid-osmotice a plasmei). Diferenţierea se face pe baza următoarelor criterii (*Tabelul 10.1* – Pierson, 1991, modificat):

	TRANSSUDAT	EXSUDAT
Rivalta	negativă	pozitivă
Proteine (g/dl)	< 3	> 3
Proteine pleurale/ proteine serice	< 0,5	> 0,5
Densitate	< 1015	> 1015
LDH (UI/l)	< 200	> 200
LDH pleural/ LDH seric	< 0,5	> 0,6
GA/mm³	< 1000	> 1000
PMN	< 50%	> 50% în inflamaţiile acute
GR/mm³	< 5000	> 10.000
Biopsia pleurală	nu e necesară	necesară în caz de exsudat cronic sau subacut neelucidat

Tabelul 10.1
Caractere de diferenţiere a exsudatului de transsudat

TRANSSUDAT	EXSUDAT
insuficienţă cardiacă	pleurezie tuberculoasă
ciroză hepatică	pleurezie virală
caşexie	pleurezie parapneumonică
nefrite, nefroze	pleurezie neoplazică
compresiuni mediastinale	mezoteliom
pancreatite	pancreatite
mixedem	lupus eritematos sistemic
tumoră benignă de ovar	poliartrită reumatoidă

Tabelul 10.2
Cauze de exsudat şi de transsudat

3.1.2. Lichidul opalin, lactescent necesită diferenţierea între:

- *pleurezia chiliformă* – lichid lactescent, cauzat de TBC sau neoplasme (cu nuanţă roz, rapid coagulabil), bogat în lipide şi colesterol (> 1g/dl);
- *chilotorax* – revărsare intrapleurală de limfă, produsă de rupturi, compresiuni sau obstrucţii ale canalului toracic – bogat în trigliceride (> 110 mg/dl).

3.1.3. Lichidul purulent semnifică supuraţie specifică sau nespecifică:

- TBC;
- supuraţie pleurală (empiem).

3.1.4. Lichidul hemoragic poate fi:

a) serosanguinolent (GR = 5.000-100.000/ml);
b) sanguinolent (GR > 100.000/ml);
c) hemotorax (Ht > 50% Ht sanguin).

Cauze:

- *pleurezia hemoragică* (TBC, neoplasm, boală Hodgkin, infarct pulmonar, lupus eritematos sistemic);
- *hemotorax* (traumatisme, ruptură de anevrism aortic, diateze hemoragice, supradozaj de anticoagulante);
- *incident de puncţionare* (dar, la centrifugare, în acest caz, supernatantul se clarifică complet = semnul lacajului).

4. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

4.1. Insuficienţă respiratorie (prin împingerea mediastinului).

4.2. Fistulizare în bronşii (doar în pleureziile purulente).

4.3. Pahipleurită → fibrotorax pleurogen → CPC.

5. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

5.1. Pleurezia marii cavităţi

- pneumonia lobului inferior;
- atelectazia lobului inferior;
- pahipleurita întinsă;
- neoplasmul bronhopulmonar masiv;
- pericardita exsudativă masivă;
- chistul hidatic voluminos la baza pulmonului.

5.2. Pleurezia închistată

a) apicală
- pahipleurită apicală;
- cancer pulmonar apical (Pancoast Tobias).

b) costo-marginală
- atelectazie;
- tumoră benignă;
- pneumonii.

c) diafragmatică
- abces subfrenic;

Scanned with OKEN Scanner

- pareză diafragmatică;
- chist hidatic bazal.

d) mediastinală
- alte cauze de sindrom mediastinal (neoplasme, limfoame etc.).

e) interlobară
- tumori;
- chist hidatic;
- tumoră fantomă.

A. PLEUREZIA TUBERCULOASĂ

IMPORTANŢĂ: cea mai frecventă localizare seroasă a TBC (11% din cazuri):
- de primoinfecţie;
- de însoţire a TBC pulmonară (secundară)
  - prin contiguitate
  - prin diseminare limfatică
  - prin deversare de cazeum din focare pulmonare juxtapleurale.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică se face pe baza asocierii:
- sindrom pleuretic (clinic şi radiologic);
- sindrom de impregnaţie bacilară:
  - subfebrilitate sau febră
  - transpiraţii nocturne
  - inapetenţă
  - astenie
  - pierdere în greutate;
- AHC tuberculoase.

1.2. Confirmarea diagnosticului

1.2.1. IDR la tuberculină: la testarea cu 2 U PPD reacţia apare tardiv (după 2 săptămîni), astăzi mai rar intens pozitivă, sau chiar rămîne negativă; pozitivarea răspunsului la cca 3-4 săptămîni are semnificaţie diagnostică certă.

1.2.2. Examenul lichidului pleural
- *aspect:*
  - serocitrin în peste 90% din cazuri
  - hemoragic (6-10%)
  - purulent sau lactescent – rarisim;
- *chimic:*
  - proteine > 30 g/l (Rivalta +++)
  - glucoză < 0,8 g/l à jeun (apare şi în pleureziile neoplazice şi bacteriene)
  - ADA (adenozindezaminaza) peste 30 UI/l (apare şi în pleurezia din poliartrita reumatoidă)
  - lizozim pleural/lizozim plasmatic > 2 (în pleureziile neoplazice raportul este sub 2);
- *citologic:*
  - Ly > 80% în perioada de stare (la debut predomină PMN, iar la vindecare eozinofilele); limfocitoza apare însă şi în pleureziile neoplazice, virale şi în colagenoze
  - celule mezoteliale rare sau absente;
- *bacteriologic:* practic nu este util, deoarece, de obicei, examenul direct este negativ, iar rezultatele însămînţării pe mediul Löwenstein-Jensen sunt tardive.

1.2.3. Biopsia pleurală permite diagnosticul (evidenţiind foliculii tuberculoşi) în peste 80% din cazuri = *GOLDEN-STANDARD*; la nevoie, se practică **toracoscopie + biopsie dirijată** sau **toracotomie**; *cultura din ţesut pleural* permite confirmarea diagnosticului în 90% din cazuri.

1.2.4. Radiografia toracică poate evidenţia uneori un proces tuberculos pulmonar activ.

N.B. În absenţa unei alte etiologii evidente, prezumţia clinică + exsudatul bogat în limfocite sunt suficiente pentru iniţierea tratamentului tuberculostatic (cu valoare şi de probă terapeutică pentru diagnostic).

2. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

De obicei, vindecarea se face fără sechele.

2.1. Vindecare cu sechele fibroase
- simpla obliterare a sinusului costodiafragmatic;
- pahipleurită întinsă + calcificări;
- fibrotorax pleurogen → CPC.

2.2. Exsudat pleural cronic închistat (cu potenţial de reacutizare)

2.3. TBC pulmonară (după o perioadă de acalmie) ± coafectare pericardică (adesea inaparentă, dar cu evoluţie posibilă spre pericardită constrictivă) sau peritoneală.

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

3.1. Pleurezia neoplazică (principala cauză de pleurezie la adulţii peste 60 de ani)
- evoluează cu lichid în cantitate mai mare şi cu tendinţă de refacere rapidă după evacuare;
- aspect adesea hemoragic;
- citologic (minimum 3 examene diferite!):
  - celule mezoteliale alterate ("inel cu pecete")
  - celule neoplazice
  - hematii;

Scanned with OKEN Scanner

- proba terapeutică la tuberculostatice este negativă;
- evoluție cu agravare progresivă.

Atenție! Administrarea de Prednison înaintea stabilirii etiologiei certe este o eroare gravă (orice pleurezie se resoarbe inițial sub corticoterapie!).

N.B. În general, citologia lichidului este mai frecvent utilă decît biopsia, însă, în caz de citologie normală sau dubioasă și prezumție clinică, biopsia poate tranșa diagnosticul.

3.2. Pleurezia parapneumonică

- este de obicei unilaterală;
- predominanța PMN în lichidul pleural;
- tendință la închistare.

3.3. Pleurezia virală

- este de obicei unilaterală;
- lichid în cantitate redusă, cu predominanța mononuclearelor;

± infiltrat pulmonar;
± adenopatie hilară.

3.4. Pleurezia din mezoteliomul pleural

- persoane peste 60 de ani, adesea expuse cronic la pulberi de azbest;
- lichid abundent, unilateral, cu predominanța mononuclearelor; prezența celulelor maligne poate preta la confuzie cu adenocarcinomul;
- CT: pleură viscerală cu îngroșări neregulate (boseluri);
- biopsia pleurală (deschisă sau ghidată videoendoscopic) cu examen histopatologic, imunohistochimic și electronomicroscopic tranșează diagnosticul.

3.5. Pleurezia reumatoidă

- apariție la vîrstnici;
- lichid în cantitate redusă, fugace, unilateral, cu celularitate redusă (PMN), glucoză scăzută (< 40 mg/dl), LDL crescute (> 7000 UI/l) și pH < 7,2;
- factor reumatoid seric cu titru ridicat (>1/320).

3.6. Pleurezia din pancreatite (10% din cazuri)

- simptomatologie abdominală (reacție pancreatică):
  - dureri "în bară"
  - febră
  - greață, vărsături, diaree;
- lichid de obicei unilateral, tulbure sau hemoragic, bogat în PMN, cu nivel crescut al amilazelor (peste nivelul seric).

3.7. Pleurezia lupică survine atît în LES, cît și în lupusul medicamentos; caracterele exsudatului:

- glucoză > 80 mg/dl, pH > 7,35, LDH < 500 UI/l;
- raport ANA pleural/seric ≥ 1;
- Ac anti-nucleari > 1/320;
- Ac anti-histone și Ac anti-ADN monocatenar sunt crescuți doar în lupusul medicamentos.

3.8. Pleurezia medicamentoasă asociază adesea infiltrate pulmonare și eozinofilie sanguină; droguri cauzatoare în administrările cronice prelungite:

- nitrofurantoin;
- bromocriptină;
- amiodaronă.

3.9. Pleurezia cardiacă (de însoțire) este de obicei în cantitate mică, sensibilă la AINS și corticoterapie; circumstanțe:

- post-IMA (de obicei pleuro-pericardită);
- post-cardiotomie;
- după implantare de pace-maker sau APTL.

3.10. Pleurezia uremică

TRATAMENT

OBIECTIVE:

1) ameliorarea simptomatologiei;
2) resorbția lichidului;
3) prevenirea sechelelor fibroase și a diseminărilor;
4) refacerea funcțională.

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Repausul la pat și dieta febrilului (*v. Pneumoniile bacteriene*) sunt obligatorii în perioada febrilă; durata spitalizării și momentul reluării activității vor fi individualizate în funcție de forma clinică.

2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Arsenalul terapeutic tuberculostatic

Tuberculostatice de linia întîi	
ETAMBUTOL (ETB)	1 cps = 250 mg
HIDRAZIDA ACIDULUI IZONIACINIC (HIN)	1 cp = 50/100 mg 1 f = 250/500 mg
RIFAMPICINĂ (RMP)	1 cps = 150/300 mg
STREPTOMICINĂ (SM)	1 fl = 1 g
PIRAZINAMIDĂ (PZM)	1 cp = 500 mg
Tuberculostatice de rezervă	
CICLOSERINĂ	1 cp = 250 mg

Tabelul 10.3

Scanned with OKEN Scanner

2.1. Tratamentul formelor fără leziuni parenchimatoase şi cu baciloscopie (–)

Se face după *regimul II* – 2RHZ7 + 4RH3:

1) HIN 15 mg/kgc/zi
2) RMP 900 mg/zi × 7/7 × 2 luni
3) PZM 50 mg/kgc/zi
(ETB 40 mg/kgc/zi în caz de intoleranţă la PZM)

apoi:

1) HIN 15 mg/kgc/zi
2) RMP 900 mg/zi × 3/7 × 4 luni

N.B. Tratamentul se efectuează în spital (serviciu de medicină internă) pînă la resorbţia lichidului; concediu medical = 6 luni.

2.2. Tratamentul formelor pleuro-pulmonare cu BK prezent în spută

Se face (în secţia de pneumoftiziologie) după *regimul I*:

1) HIN 15 mg/kgc/zi
2) RMP 900 mg/zi × 7/7 × 2 luni
3) SM 1 g/zi
4) PZM 50 mg/kgc/zi

apoi (la domiciliu):

1) HIN 15 mg/kgc/zi
2) RMP 900 mg/zi × 3/7 × 4 luni

N.B. a) Regimul I se foloseşte şi în formele cu BK absent în spută, dar extensiv-cazeoase, diseminate, caverne peste 2 cm sau în caz de pneumonii sau bronhopneumonii.

b) Durata totală a concediului medical = 12 luni.

2.3. Tratamentul formelor apărute în focare TBC cu BK chimiorezistenţi sau survenite în urma unor diseminări limfo-hematogene

necesită scheme individualizate după antibiogramă, asociind la nevoie tuberculostatice de rezervă.

N.B. a) Tuberculostaticele se administrează în doză unică la mn. 90' după ultimul prînz şi mn. 30' înainte de următorul (pe stomacul gol).

b) *Măsuri de precauţie:*

- tratamentul cu Streptomicină nu va depăşi doza de 1 g/zi (0,5 g/zi la vîrstnici peste 60 de ani şi subponderali < 45 kg), în SUA recomandîndu-se utilizarea doar 5 zile/săptămînă (5/7); impune asociere de SANSURDAL (vit. B complex + vit. PP + metionină + histidină) o fiolă la 3 zile × 12 injecţii, pentru protejarea nervului auditiv;
- tratamentul cu HIN impune asociere de vitamine B_1 + B_6 pentru a preveni riscul de polinevrită medicamentoasă;
- controlul periodic al funcţiei hepatice ţinînd cont de riscul hepatocitolitic al HIN, RMP, ETB, PZM.

3. TRATAMENTUL PATOGENIC

Corticoterapia este utilă prin acţiunile sale *antialergică, antiinflamatorie, antiexsudativă* şi *antifibrinoasă*, grăbind resorbţia lichidului şi prevenind formarea de simfize pleurale, dar **premiza obligatorie este certitudinea diagnosticului etiologic.**

- PREDNISON 0,5 mg/kgc/zi (administrat în priză unică, la ora 9 a.m., postprandial) × 10 zile, după care se scade cu cîte 5 mg la fiecare 5 zile (în total cca 3-4 săptămîni); este indicat în toate formele, dar mai ales în cazurile în care starea generală este alterată, sau în care lichidul nu are tendinţă la resorbţie sau are chiar tendinţa de a creşte în cantitate (în ultimele două situaţii este recomandată asocierea de HIDROCORTIZON ACETAT (1f = 25 mg) intrapleural la 3-4 zile.
- FENILBUTAZONĂ 200 mg × 3/zi × mx. 7 zile p.o. poate fi de asemenea folosită ca antalgic şi antiinflamator, deoarece grăbeşte resorbţia lichidului, dar este contraindicată la pacienţii cu: insuficienţă hepatică, ulcer gastric sau duodenal, insuficienţă renală sau leucopenie (necesită controlul leucogramei).

4. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

- **combaterea durerii:**
  - ACID ACETIL-SALICILIC 500 mg × 3/zi sau AMINOFENAZONĂ 300 mg × 3/zi;
- **combaterea tusei:**
  - CODEINĂ sau NOSCAPINĂ cîte 100-150 mg/zi;
- **combaterea transpiraţiilor:** belladonna (Bergonal).

5. EVACUAREA LICHIDULUI PLEURAL

Nu este indicată în pleureziile simple, deoarece nu contribuie la resorbţia lichidului pleural, fiind efectuată doar în unele cazuri:

- lichid abundent (care ajunge pînă la coasta a II-a), determinînd insuficienţă respiratorie (dispnee şi cianoză) sau compresiune cardiacă prin deplasare mediastinală (tahicardie, palpitaţii);
- lichid moderat, dar simptome toxice accentuate (febră înaltă, remitentă, stare generală alterată, cu adinamie şi transpiraţii profuze);
- lichid mediu, dar fără tendinţă la resorbţie după 2-3 săptămîni (risc de pahipleurită şi fibrotorax pleurogen).

Precauţii la evacuare:

- premedicaţie cu ATROPINĂ 1 mg s.c. + PETHIDINĂ 100 mg i.m. pentru a inhiba reflexele vagale (şocul pleural);
- puncţionare în zona de maximă declivitate, pe linia axilară posterioară;
- evacuarea unei cantităţi de mx. 1200-1500 ml (eventual repetată la 7 zile), limitată de apariţia reflexului de tuse sau de senzaţia de constricţie toracică, altfel scăderea excesivă a presiunii intrapleurale (< 20 cm H_2O) poate favoriza refacerea rapidă a lichidului.

6. KINEZITERAPIA

Este foarte importantă pentru prevenirea sechelelor fibroase. Se începe după remisiunea fenomenelor acute, cînd tendinţa de resorbţie a lichidului este evidentă.

Scanned with OKEN Scanner

B. PLEUREZIILE HEMORAGICE

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

Sunt de obicei secundare unor afecţiuni grave:

- TBC la tineri (iniţial sero-fibrinoasă);
- neoplasm bronhopulmonar (bolnavi peste 40 de ani, cu celule monstruoase şi cariokineze atipice în lichid);
- mezoteliom pleural;
- boală Hodgkin (IDR–, necesită biopsie ganglionară);
- infarct pulmonar (apare la bolnavi predispuşi la embolii pulmonare: insuficienţă cardiacă, flebite, postoperator, postpartum, postabortum);
- boli infecţioase (febră tifoidă, gripă, scarlatină);
- boli hemoragipare (CID, trombocitopenii severe, limfoame maligne, leucemii acute).

Asocierea pleureziei hemoragice cu eozinofile 10-40% apare în neoplasmul pulmonar, b. Hodgkin, sdr. Löffler, parazitoze, TBC.

TRATAMENT

Tratamentul este în majoritatea cazurilor pur etiologic ± spălătură (pentru a evita simfizarea) ± evacuare (în caz de insuficienţă respiratorie acută).

Fiind asociate de obicei unor stări cu capacitate de apărare redusă, cu risc crescut de suprainfecţie, orice puncţie pleurală trebuie urmată de introducere intrapleurală de antibiotic (Penicilină G 400.000 UI).

C. EMPIEMUL PLEURAL

DEFINIŢIE: afecţiune caracterizată prin prezenţa de puroi intrapleural: pleurezie purulentă, piotorax.

RAPEL ETIOPATOGENIC

A. Empiem pleural primitiv – de obicei bacterian (prin embolie septică).

B. Empiem pleural secundar

a) unui *proces bronhopulmonar* (prin contiguitate-efracţie):
- pneumonii, bronhopneumonii
- bronşiectazie
- abces pulmonar
- infarct pulmonar
- neoplasm pulmonar suprainfectat
- TBC pulmonară

b) unui *proces de vecinătate* (prin contiguitate-efracţie):
- de la cuşca toracică
  - flegmon
  - osteocondrită
  - osteomielită costală
- de la mediastin – mediastinită supurată
- de la un proces subdiafragmatic
  - abces subfrenic
  - abces hepatic

c) unui *focar septic de la distanţă* (prin septicemie şi localizare septicopioemică) – osteomielite

d) unui *traumatism toracic* accidental sau chirurgical (prin efracţie)
- plagă penetrantă suprainfectată
- hemotorax suprainfectat

Spectrul etiologic acual:

- aerobi
  - stafilococi
  - enterobacteriacee (E. coli, Proteus, Klebsiella)
  - Pseudomonas
  - streptococi
  - pneumococi
- anaerobi
  - fusobacterium (nucleatum, necroforum)
  - peptococus
  - b. fragilis, b. melanogenicus

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

- **circumstanţe favorizante**
  - proces septic de vecinătate (pulmonar sau extrapulmonar) sau la distanţă
  - traumatism toracic (accidental sau chirurgical) preexistent
  - organism tarat, imunodeprimat;
- **sindrom infecţios**
  - stare generală alterată, cu adinamie, prostraţie
  - frisoane mari şi repetate
  - febră hectică, neregulată sau remitentă
  - hipocratism digital
  - VSH accelerată, hiperleucocitoză cu neutrofilie şi deviaţie marcată la stînga (uneori chiar reacţie leucemoidă cu GA = 20.000-30.000/mm^3), anemie feriprivă, inflamatorie;

Scanned with OKEN Scanner

- sindrom pleuretic asociat
  - *clinic* – matitate, tăcere respiratorie, abolirea transmiterii vibraţiilor vocale
  - *radiologic* – opacitate omogenă, de intensitate supracostală, fără desen bronhovascular, cu limita superioară concavă (convexă în caz de tendinţă la închistare sau cloazonare), uneori aspect hidroaeric (piopneumotorax – în caz de fistulă bronho-pulmonară); tendinţa la cloazonare şi închistare poate preta la confuzii (opacitate dorsală paravertebrală sau interscizurală nedeplasabilă).

1.2. Confirmarea diagnosticului se face prin **puncţia pleurală.**

Se efectuează în plină matitate, cu ac gros şi lung (deoarece traseul poate fi prelungit din cauza edemului parietal şi a depozitelor fibrinoase, iar puroiul poate fi cremos, vîscos, greu de extras, necesitînd uneori introducerea unei mici cantităţi de soluţie cloruro-sodică 9‰ ± xilină pentru fluidifiere prealabilă aspirării).

Examenul lichidului:

- *aspect:* tulbure, opalin, filant (streptococ), franc purulent, cremos (pneumococ), ciocolatiu sau hemoragic;
- *miros:* inodor sau fetid (anaerobi);
- *examen chimic:* pH < 7,2, glucoză < 40 mg/dl, LDH > 1000 U/l;
- *examen citologic:* PMN > 10.000/mm^3, adesea alterate (piocite);
- *examen bacteriologic:*
  - direct
  - însămînţare (medii aerobe şi anaerobe).

  N.B. Sterilitatea la însămînţarea pe medii aerobe sugerează etiologie anaerobă.

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

1) proces primitiv sau secundar ? – diagnosticul afecţiunii primitive (de vecinătate, la distanţă, traumatism etc.);
2) etiologia supuraţiei + sensibilitatea la antibiogramă.

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Fistula pleuro-bronşică

- sugerată de:
  - vomică cu lichid purulent (fără fibre elastice)
  - radiologic: piopneumotorax
- confirmată de:
  - introducerea intrapleurală de albastru de metilen colorează sputa
  - lipiodolul introdus intrabronşic ajunge şi intrapleural
- prezintă risc de abcese pulmonare secundare prin însămînţare bronhogenă.

3.2. Şocul toxicoseptic

3.3. Septicemia ± metastaze septice (endocard, pericard, creier, rinichi, splină, ficat)

3.4. Amiloidoza → sindrom nefrotic

3.5. Fibrozarea (simfize pleurale, pahipleurită cu eventuală evoluţie spre calcificare sau spre fibrotorax pleurogen complicabil cu bronşiectazie – prin tracţiune centrifugă – sau cu CPC)

3.6. Empiemul cronic → pleurezie chiliformă

3.7. Fistula pleuro-parietală (excepţională astăzi)

N.B. Mortalitatea (5-10%) este cauzată de diagnosticul şi tratamentul tardiv sau incorect. În caz contrar, vindecarea şi rezoluţia pot fi complete sau cu sechele.

TRATAMENT

OBIECTIVE:

1) jugularea procesului septic (local şi general);
2) reexpansionarea pulmonului cu minimum de sechele.

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

- repaus la pat, în cameră aerisită, moderat încălzită (18°C) pe întreg parcursul perioadei febrile;
- alimentaţie variată, hipercalorică, hipervitaminizată (iniţial – dieta febrilului).

2. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

- combaterea durerilor toracice cu antalgice (aspirină, aminofenazonă, fenilbutazonă) şi comprese alcoolizate;
- combaterea tusei cu codeină şi noscapină;
- combaterea transpiraţiilor excesive cu anticolinergice.

3. TRATAMENTUL ANTIINFECŢIOS

PRINCIPII:

1° **precoce** (prevenind complicaţiile);
2° **adecvat** etiologiei, deci fundamentat ştiinţific (iniţial pe criterii de probabilitate, apoi după antibiogramă);
3° (eventual) **asociat;**
4° **în doză suficientă;**
5° **netoxic** (ţinînd cont şi de afecţiunile asociate);
6° **prelungit** (pînă la vindecare).

A) Pînă la identificarea germenului:

- **infecţiile cu anaerobi:**
  - ° PENICILINĂ G 5-10 mil UI/12h
  - \+
  - ° METRONIDAZOL 2000 mg/zi (i.v. 1 g/12h sau p.o. 0,5 g/6h) – eficient pe Bacteroides fragilis sau
  - ° CEFALOSPORINE (gen. II-III) – la imunodeprimaţi sau
  - ° LINCOMICINĂ (1 f = 600 mg × 2-3/zi i.m. sau perfuzie

Scanned with OKEN Scanner

i.v., 1 cp = 500 mg) / CLINDAMICINĂ (1 f = 600 mg × 3/zi i.v., 1 cp = 300 mg × 4/zi p.o.) asociate cu METRONIDAZOL (unele tulpini de anaerobi pot fi rezistente).

- **infecţiile cu aerobi:**

° AMPICILINĂ (4-6 g/zi) / OXACILINĂ (4-6 g/zi), asociate cu
° KANAMICINĂ (1-2 g/zi) / GENTAMICINĂ (3 mg/kgc/zi).

B) După identificarea germenului – se poate trece la terapie ţintită, conform antibiogramei, administrînd:

- tratament antibiotic pe cale generală 4-6 săptămîni;
- tratament local asociat (avînd în vedere că antibioticele pătrund mai greu în cavitatea pleurală) 5-7 zile, avînd însă grijă ca doza cumulată (pe cale generală şi locală) să nu atingă doza toxică.

Practic, se procedează astfel:

1) evacuarea puroiului (drenajul = cheia succesului);

2) spălarea cu ser fiziologic (500 ml/zi) sau cloramină 3%;

3) introducerea a 50-100 ml aer (pentru a evita simfizarea şi cloazonările);

4) introducerea antibioticului (fără a depăşi 1 mil UI de Penicilină, 0,5 g de Ampicilină sau Oxacilină, sau 15 mg de Gentamicină);

5) introducerea de *enzime proteolitice*, cu evacuare după 8h (există însă risc alergic!):

° STREPTOKINAZĂ 250.000 UI
° UROKINAZĂ 100.000 UI
° ALFA-CHEMOTRIPSINĂ 50-150 mg
° STREPTODORNAZĂ 200.000 UI

4. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

- în caz de eşec după 5 zile de tratament medical sau de pneumotorax: PLEUROTOMIE À MINIMA + DRENAJ ASPIRATIV CONTINUU;
- în caz de eşec (la 4 săptămîni): PLEUROTOMIE LARGĂ + DRENAJUL CAVITĂŢII ÎNCHISTATE; tomografia computerizată este importantă pre-, dar şi postoperator (pentru decelarea cavităţilor reziduale);
- DECORTICARE CU TORACOPLASTIE în extremis.

5. GIMNASTICA RESPIRATORIE

Este foarte utilă pentru evitarea consecinţelor fibrozării, fiind indicată atît în faza acută, cît şi în perioada de recuperare.

Scanned with OKEN Scanner

11. PNEUMOTORAXUL SPONTAN

DEFINIŢIE: colecţie intrapleurală de aer consecutivă efracţiei pleurei viscerale:
- aparent primitiv (2/3 din cazuri) – incidenţa = 4‰
- secundar unei afecţiuni pulmonare preexistente (se exclude pneumotoraxul terapeutic artificial).

RAPEL ETIOPATOGENIC ŞI FIZIOPATOLOGIC

1. Pneumotoraxul traumatic

Presiunea intrapleurală (PIP fiind fiziologic mai mică decît cea atmosferică, în caz de plagă penetrantă toracică aerul pătrunde intrapleural, colabînd pulmonul pînă la egalizarea PIP cu presiunea atmosferică (*pneumotorax deschis*).

În cazul în care după penetraţia toracelui comunicarea cu exteriorul se închide rapid, PIP rămîne inferioară presiunii atmosferice (*pneumotorax închis*):
- în cazul înţepării toracelui cu un cuţit ascuţit;
- în cursul manevrelor medicale (toracenteză, plasare percutană de cateter venos central prin vena subclaviculară);
- strivire toracică (comunicare bronhopleurală creată de o coastă fracturată);
- manevre instrumentare intrabronşice sau intraesofagiene (perforaţia conductului aerian sau digestiv producînd pneumomediastin şi pneumotorax consecutiv);
- ventilaţie mecanică cu presiune pozitivă (barotraumatism).

N.B. Noţiunea de **pneumotorax iatrogen** se referă la toate situaţiile de PT consecutiv manevrelor medicale.

2. Pneumotoraxul spontan poate surveni:

- la persoane sănătoase, prin barotraumatism (în caz de zbor la altitudine mare sau plonjon în apă de la înălţime) = pneumotorax simplu;
- la persoane cu afecţiuni pulmonare (emfizem, bronşită cronică, abces pulmonar cu fistulă bronho-pleurală, boli granulomatoase cu cavernă care se deschide în pleură) = pneumotorax complicat.

Fistulele bronhopleurale pot dezvolta un mecanism de supapă cu acumulare progresivă de aer intrapleural, colabare pulmonară + deplasare controlaterală a mediastinului şi insuficienţă cardio-respiratorie consecutivă = *pneumotorax hipertensiv, sufocant, cu supapă.*

3. Pneumotoraxul indus

- **pneumotoraxul terapeutic** – introducerea intrapleurală de mari cantităţi de aer a fost utilizată în tratamentul tuberculozei pentru a pune în repaus pulmonul afectat; introducerea de mici cantităţi de aer este folosită şi astăzi în tratamentul empiemului pleural (pentru a preveni simfizarea prin contact a foiţelor pleurale);
- **pneumotoraxul diagnostic** – poate fi indus pentru a facilita examinarea toracoscopică a pleurei sau vizualizarea radiologică a structurilor toracice.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

Circumstanţe:

A. Descoperire radiologică întîmplătoare

B. Clinic patent

Debut: cel mai adesea brusc, prin junghi toracic unilateral, iradiat spre umăr, întregul torace sau abdomen, violent, accentuat de tuse şi acompaniat de dispnee intensă (tahipnee).

Obiectiv: hemitorace destins, imobil la respiraţie, cu spaţii intercostale lărgite; **triada patognomonică:**

1) hipersonoritate pînă la timpanism
2) dispariţia vibraţiilor vocale
3) dispariţia murmurului vezicular

Scanned with OKEN Scanner

Radiologic: hipertransparenţă hemitoracică (lipsa desenului bronho-vascular), cu împingerea pulmonului spre hil (aspect de bont), uneori cu deplasarea controlaterală a mediastinului; cantităţile de aer mici sunt mai vizibile în expir.

2. DIAGNOSTICUL DE FORMĂ CLINICĂ

2.1. Diagnosticul formei clinice fiziopatologice se realizează prin măsurarea presiunii intrapleurale (PIP) cu ajutorul unui *manometru cu apă*:

- **pneumotoraxul închis** (PIP < presiunea atmosferică) – comunicarea pleuro-pulmonară închizîndu-se, aerul intrapleural se resoarbe progresiv;
- **pneumotoraxul deschis** (PIP = presiunea atmosferică);
- **pneumotoraxul sufocant** (PIP > presiunea atmosferică) – cantitatea de aer intrapleural creşte progresiv prin mecanism de supapă al comunicării pleuro-pulmonare (aerul sub tensiune poate genera matitate la percuţie).

2.2. Diagnosticul formei clinice evolutive (după gravitate)

Intensitatea simptomelor depinde de:
- viteza de instalare (instalarea lentă este asimptomatică);
- eventuala precompartimentare a pleurei (pneumotorax parţial sau total);
- cantitatea de aer din cavitatea pleurală;
- gradul de compresiune asupra organelor mediastinale;
- tipul comunicării (liberă, închisă, cu supapă);
- starea pulmonului afectat şi a celui controlateral.

2.2.1. **Pneumotoraxul benign** – asimptomatic sau cu acuze modeste, rapid regresiv.

2.2.2. **Pneumotoraxul sufocant** (cu supapă, hipertensiv) – acumulare progresivă de aer în pleură (PIP > 10 cm H_2O) care evoluează dramatic cu:

- *insuficienţă respiratorie acută* consecutivă colabării plămînului:
  - dispnee (polipnee) asfixică
  - cianoză
  - tiraj + cornaj;
- *insuficienţă circulatorie acută* consecutivă compresiunii pe mediastin (cu blocarea returului venos cav) şi reflexelor vasoplegice algice:
  - anxietate extremă
  - paloare sau cianoză
  - transpiraţii abundente
  - tahicardie + hTA.

3. DIAGNOSTICUL TOPOGRAFIC

3.1. Pneumotoraxul unilateral (parţial sau total)

3.2. Pneumotoraxul bilateral (de asemenea asociat cu insuficienţă respiratorie acută)

4. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

4.1. Pneumotoraxul secundar unor afecţiuni pulmonare (adesea cunoscute):

- emfizem pulmonar (prin ruperea unei bule);
- astm bronşic, bronşită cronică, TBC – efort de tuse;
- abces pulmonar fistulizat în pleură;
- bronhopneumonie buloasă (stafilococică) – ruperea unui pneumatocel.

4.2. Pneumotoraxul primitiv (diagnostic de excludere) – probabil prin ruperea unei vezicule subpleurale de obicei apicale (*"pulmonary blebs"*) posibil formată la nivelul unei bronhiole distale obliterate, cu mecanism de supapă.

5. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

5.1. Diagnosticul diferenţial clinic

- *durerea* brutal instalată:
  - infarct miocardic acut
  - infarct pulmonar
  - pleurită
  - abdomen acut
- *dispneea* brutal instalată:
  - edemul pulmonar acut
  - criza de astm bronşic
  - pneumonia masivă, bronhopneumonia
  - miliara acută TBC (cord pulmonar subacut).

5.2. Diagnosticul diferenţial radiologic

- emfizemul bulos gigant;
- chistul aerian congenital;
- caverna TBC cu pereţi subţiri;
- colonul herniat în torace (colotorax).

6. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

6.1. Insuficienţa respiratorie acută ± insuficienţă circulatorie acută

6.2. Întîrzierea reexpansionării (tendinţă la cronicizare) – în fistulele epitelizate

6.3. Revărsatele pleurale asociate

6.3.1. Exsudatul serofibrinos aseptic (frecvent) → hidropneumotorax

6.3.2. Piopneumotoraxul – cînd pneumotoraxul este secundar unui abces sau unei pleurezii purulente

6.3.3. Hemopneumotoraxul – prin ruptură de aderenţe

6.4. Recurenţa (în special în pneumotoraxul primitiv)

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

OBIECTIVE:

1) **combaterea durerii şi dispneei** (prin decomprimarea pulmonului şi tratament simptomatic: antalgice, antitusive, oxigen);
2) **reexpansionarea pulmonului;**
3) **prevenirea recidivei** (prin eliminarea cauzei sau/şi simfizarea pleurei).

1. ATITUDINEA TERAPEUTICĂ variază în funcţie de forma clinică şi intensitatea tulburărilor funcţionale, existînd patru situaţii:

1.1. Tratamentul pneumotoraxului închis, cu evoluţie benignă

1.1.1. Regimul igienic

Repaus la pat timp de 10 zile şi, ulterior, evitarea eforturilor fizice (repaus în casă) pînă la reexpansionarea pulmonului.

1.1.2. Tratamentul simptomatic

- **Antalgice:**
  - ° NORAMINOFENAZONĂ (Algocalmin) 2-4 fiole/zi i.v. sau i.m. (1 f = 500 mg) sau
  - ° PENTAZOCINĂ (Fortral) 1 cp (50 mg) × 3-4/zi, p.o., sau 1 f (30 mg) × 2-3/zi, i.v., i.m. sau s.c. sau
  - ° METHADONUM (Sintalgon) 1 tb (2,5 mg) × 3-4/zi sau
  - ° PETHIDINĂ (Mialgin) 1 f (100 mg) i.m. sau
  - ° MORFINĂ 1 f (10 mg) i.m.

  ultimele două se administrează în caz de tendinţă la şoc, dar fără insuficienţă respiratorie acută.
- **Antitusive:**
  - ° CODEINĂ (1 tb = 15 mg) sau NOSCAPINĂ (1 tb = 50 mg), cîte 150 mg/zi.
- **Vasoactive** (în caz de tendinţă la hTA):
  - ° ETILEFRINĂ (Efortil) 1 f (10 mg) × 3-4/zi, i.m. sau în perfuzie i.v.
  - ° NORADRENALINĂ (Norartrinal) 1-2 f (4 mg) în perf. i.v.
  - ° DOPAMINĂ sau/şi DOBUTAMINĂ în perfuzie i.v. (*v. Tratamentul IMA*).

1.1.3. Tratamentul de reexpansionare (dacă aceasta nu s-a produs spontan în 5 zile); se încearcă succesiv:

1.1.3.1. Bronhoscopia cu aspiraţie (eficientă în caz de dop de mucus).

1.1.3.2. Exsuflaţia decompresivă dozată (cu aparat de pneumotorax); este, pe cît posibil, evitată, deoarece există riscul redeschiderii perforaţiei pleuropulmonare pe cale de cicatrizare; nu se efectuează rapid şi cu presiune negativă mare (mx. −2,94 kPa = 30 cm H_2O), pentru a evita constituirea unui edem pulmonar unilateral (mai ales în pneumotoraxurile vechi) – mecanisme posibile:
1º celulele endoteliale suferă o anoxie în perioada de colaps, încît, la restabilirea perfuziei pulmonare prin reexpansionare, creşte permeabilitatea capilară, aspiraţia puternică mărind debitul sanguin pulmonar şi forţînd transsudatul;
2º scăderea secreţiei de surfactant în plămînul cronic colabat se opune reexpansiunii, presiunile mari de aspiraţie putînd leza capilarele;
3º o obstrucţie bronşică temporară prin mucus determină o diferenţă mare între presiunea din capilare şi presiunea de aspiraţie.

1.1.3.3. Aspiraţia continuă prin tub de dren (toracotomie minimă cu drenaj pe sondă Pezzer şi sifonaj sub apă).

1.2. Tratamentul pneumotoraxului deschis, cu tendinţă la cronicizare

În caz de eşec (datorită epitelizării fistulei pleurobronşice), după 3 luni de tratament, se practică TORACOTOMIE CU EXEREZA FISTULEI ŞI A ZONEI BULOASE + ÎNCHIDEREA COMUNICĂRII ± DECORTICARE PLEURALĂ.

1.3. Tratamentul pneumotoraxului cu supapă şi fenomene asfixice

Constă în EXSUFLAŢIE DE URGENŢĂ:
- fie cu ajutorul unei seringi de 20 ml, prevăzută cu un ac gros cu bizou scurt, prin evacuări repetate ale aerului (după anestezie locală prealabilă cu Xilină), preferabil cu ajutorul unui robinet cu două căi, adaptat la ac şi racordat la un cateter cu lumen larg, al cărui capăt distal este scufundat într-un vas cu soluţie de NaCl 9‰
- fie cu ajutorul aparatului de pneumotorax prevăzut cu un trocar cu supapă introdus în spaţiul intercostal II sau V pe linia axilară mijlocie, funcţionînd în sens invers faţă de fistula pleuro-pulmonară (permite o exsuflaţie dozată!).

1.4. Tratamentul pneumotoraxului primitiv recidivant impune:

- *PLEUROTOMIE A MINIMA + DRENAJ CU SONDĂ PEZZER*
- *TORACOSCOPIE CU ABLAŢIA LASER A COMUNICĂRII*
- *SIMFIZAREA PLEUREI (PLEURODEZA)* care se realizeaza prin *instilare de agenţi pleuro-iritanţi*:
  - ° TETRACICLINĂ 500-1000 mg solvită în 50-100 ml soluţie NaCl 9‰
  - ° SÎNGE PROPRIU 20-50 ml extraşi din venă
  - ° TALCAJ
  - ° QUINACRINĂ
  - ° ULEI DE MĂSLINE
  - ° NITRAT DE ARGINT,

  astăzi fiind folosite cu predilecţie DOXICICLINA sau MINOCICLINA.

Scanned with OKEN Scanner

2. REEXPANSIONAREA PULMONULUI

2.1. Spontană – în caz de închidere a fistulei şi resorbţie progresivă a aerului din pleură.

2.2. Activă – în caz de persistenţă a fistulei sau de necesitate a accelerării procesului de reexpansionare:

- *ASPIRAŢIE PRIN SONDĂ PEZZER* (introdusă prin toracotomie minimă) racordată la un dispozitiv de sifonaj sub apă, optim prevăzut cu o supapă mecanică;
- *ASPIRAŢIE CONTINUĂ ACTIVĂ CU ASPIRATOR ELECTRIC* (la nevoie).

3. TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Tratamentul hidropneumotoraxului

Lichidul se resoarbe în paralel cu aerul, evacuarea impunîndu-se doar atunci cînd este în cantitate mare şi determină tulburări funcţionale.

3.2. Tratamentul hemopneumotoraxului

Dacă hemoragia este masivă, se impune intervenţie de urgenţă:

- *HEMOSTAZĂ CHIRURGICALĂ + ÎNCHIDEREA RUPTURII + EVACUAREA SÎNGELUI PLEURAL;*
- *TRANSFUZII MASIVE;*
- *ASPIRAŢIE PLEURALĂ PUTERNICĂ* (cu presiune de 100-200 cm^3 H_2O), pentru reexpansionarea pulmonului la perete (cu efect hemostatic) la nevoie.

3.3. Tratamentul piopneumotoraxului

- **evacuarea puroiului** prin puncţii repetate, urmată de spălarea cavităţii pleurale cu soluţie de NaCl 9‰ şi administrare de enzime proteolitice şi antibiotice pe cale intrapleurală şi generală;
- **drenajul chirurgical** (în caz de eşec).

Scanned with OKEN Scanner

12. SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE A ADULŢILOR

DEFINIŢIE: sindrom de insuficienţă respiratorie acută caracterizat prin edem pulmonar acut necardiogen consecutiv unei hiperpermeabilizări alveolo-capilare lezionale care evoluează cu hipoxemie severă prin şunt intrapulmonar dreapta → stînga (secundar atelectaziei) şi transsudat intraalveolar (Ashbough & Bigelow, 1989).

Denumirea provine din asemănarea cu sindromul de detresă respiratorie a copilului (*boala membranelor hialine*).

SINONIME:

- edem pulmonar acut nehemodinamic;
- plămîn de şoc ("shock lung");
- sindrom de suferinţă acută pulmonară a adultului (Litarczek);
- plămîn Da Nang;
- boala membranelor hialine a adultului.

PREVALENŢĂ: 1/150.000/an în SUA (probabil supraestimată).

RAPEL ETIOPATOGENIC

Lezarea membranei alveolo-capilare de diverse cauze permite transvazarea spre interstiţiul pulmonar şi alveole a plasmei (edem pulmonar).

Există 3 mecanisme de agresiune după sediul primar al acţiunii factorului declanşator:

1. Agresiunea pe cale vasculară (factorul agresor fiind în sînge):

- septicemii;
- arsuri;
- transfuzii cu sînge incompatibil;
- circulaţie extracorporeală (hemodializă, by-pass cardiopulmonar);
- coagulare intravasculară diseminată (CID);
- tulburări metabolice (uremie, insuficienţă hepatică);
- supradozare de droguri (heroină, metadonă, narcotice);
- reacţii imuno-alergice;
- stări de şoc;
- embolie pulmonară.

2. Agresiunea pe cale inhalatorie (factorul agresor fiind în aerul inspirat):

- inhalare de gaze iritante (SO_2, NO_2, NH_3, Cl, fosgen, O_2);
- aspiraţia pulmonară a conţinutului gastric (sdr. Mendelsohn) sau apă sărată (înec).

3. Agresiunea directă asupra parenchimului pulmonar:

- barotraumatisme
  - reexpansionarea pulmonului după evacuarea bruscă a lichidului pleural, post-atelectazie sau post-pneumotorax (*EPA ex vacuo*)
  - altitudine mare (ex.: depresurizarea bruscă, accidentală a avioanelor)
  - contuzii toracice
  - explozii;
- iradiere pulmonară;
- asfixie prin spînzurare.

Patogenia EPA lezional

IPOTEZE:

1) Alterarea proprietăţilor tensioactive ale surfactantului (calitativ scad esterii acidului palmitic) prin lezarea pneumocitelor de tip II (secretante de surfactant) – analogie cu SDR a nou-născutului (aici însă considerat ca fenomen secundar).

2) Alterări morfologice şi vasomotorii ale circulaţiei pulmonare:

- *tromboze vasculare pulmonare* consecutive unei alterări precoce a coagulării (sechestrare intrapulmonară de plachete + CID asociată unei perturbări a fibrinolizei) în special prin acţiunea endotoxinelor bacteriene în cazul şocului septic;
- *microembolii pulmonare* (detritusuri tisulare sau grăsimi în cazul politraumatismelor, fragmente microbiene → lezare endotelială prin anoxie sau efect toxic direct) care determină *obstrucţii vasculare*;
- *eliberare de substanţe vasoactive* (prostaglandine, bradikinine) la nivelul vaselor ocluzate.

Scanned with OKEN Scanner

*3) **Activarea complementului*** cu hiperproducţie de ROL (radicali oxigenaţi liberi) şi proteaze leucocitare pare a fi elementul cheie în declanşarea SDRA

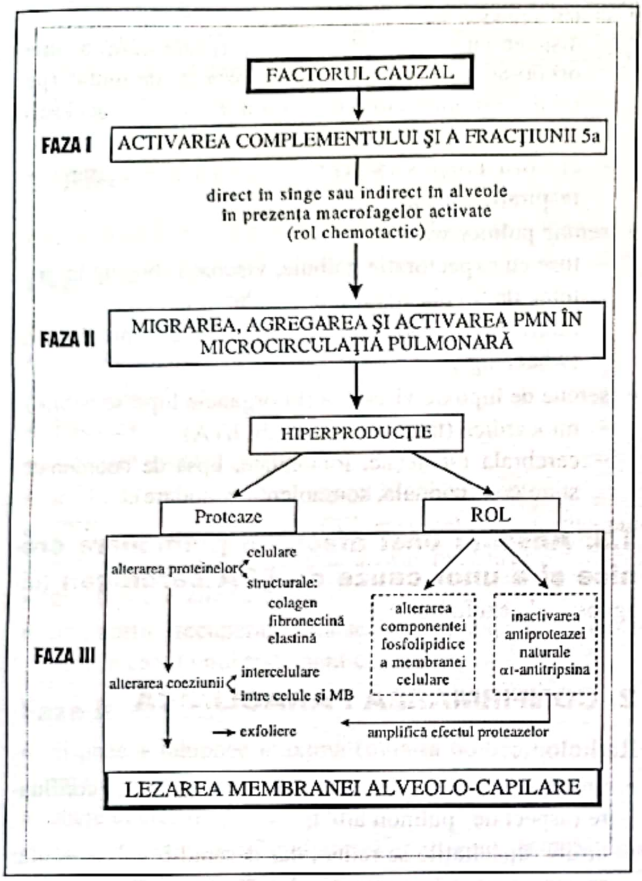


Figura 12.1
Ipoteza Cradock (1977)

Autoîntreţinerea procesului de activare PMN s-ar face prin:
- degradarea complementului prin proteaza PMN;
- eliberarea de derivaţi ai acidului arahidonic (prostaglandine, leucotriene) fie de către PMN, fie de către fosfolipidele membranare ale celulelor distruse.

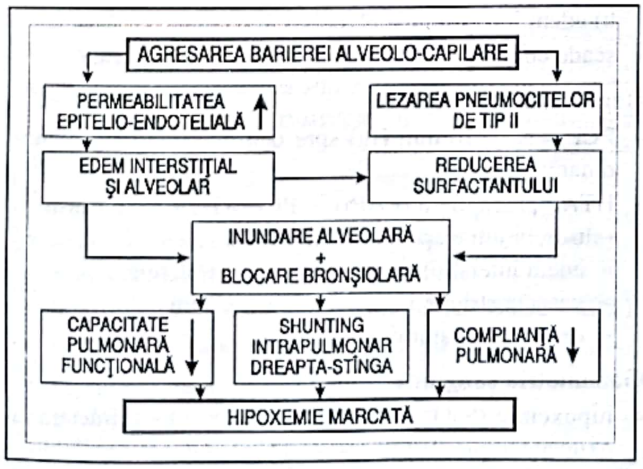


Figura 12.2
Patogeneza SDRA (după Moxham & Costello)

N.B. a) Şuntul D→S se produce consecutiv:
- colmatării microcirculaţiei pulmonare prin CID şi/sau microembolii → "şunt veritabil";
- absenţei ventilaţiei alveolare în condiţiile menţinerii irigaţiei → lipsa de arterializare a sîngelui alveolo-capilar → "şunt funcţional".

b) Reducerea complianţei pulmonare → creşte travaliul muşchilor respiratori şi consumul de O_2 → oboseală progresivă a muşchilor respiratori → hipoventilaţie.

Patogenia fibrozei pulmonare

Fibroza reprezintă un proces reacţional la distrucţia alveolo-capilară şi este iniţiată de celulele rămase intacte.

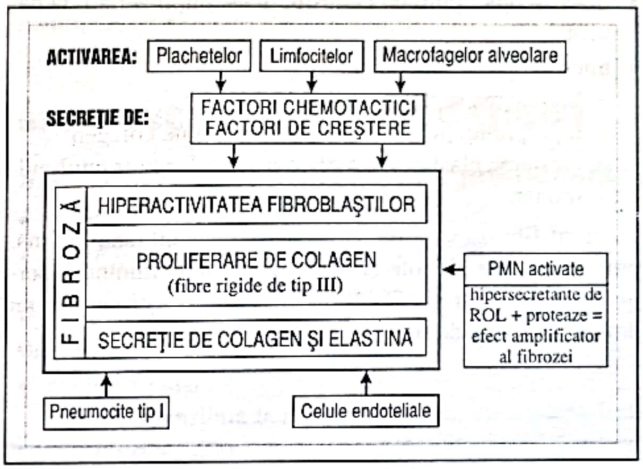


Figura 12.3
Mecanismele de apariţie a fibrozei pulmonare

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Agresarea membranei alveolo-capilare are *2 **consecinţe***:

1) hiperpermeabilizarea membranei alveolo-capilare → edem interstiţial şi intraalveolar care
→ reduce capacitatea funcţională a pulmonului
→ scade complianţa pulmonară (crescînd travaliul muşchilor respiratori pînă la epuizare)
→ şuntează practic schimburile alveolo-capilare

2) lezarea pneumocitelor de tip II → reducerea surfactantului şi atelectazie, blocînd ventilaţia şi schimburile alveolo-capilare.

Consecinţa finală va fi **hipoxemia** marcată.

RAPEL ANATOMOPATOLOGIC

Se descriu două stadii:

1. Faza iniţială de distrucţie a membranei alveolo-capilare

- infiltraţii interstiţiale şi intraalveolare (edem + GR, GA, plachete, mononucleate scăldate într-un material amorf bogat în fibrină ± celule alveolare) cu disecţia spaţiului epitelio-endotelial (electronomicroscopic);

Scanned with OKEN Scanner

- congestie vasculară a septurilor;
- tumefacții, vacuolizări și descuamări ale pneumocitelor;
- apariție de membrane hialine (conglomerat de proteine plasmatice + celule + fibrină + fragmente de complement) cu afinitate eozinofilă, etalate pe ambele versante ale membranei alveolo-capilare (lamelar) și înconjurînd canalele alveolare.

Evoluție – există 3 posibilități:
- resorbție rapidă;
- resorbție lentă;
- fibroză pulmonară.

2. Faza tardivă de fibroză pulmonară difuză

- macroscopic: pulmon cenușiu, dens, puțin aerat ("hepatizat");
- microscopic:
  - îngroșarea septurilor interalveolare
  - hiperproducție fibroblastică de fibre de colagen
  - creșterea elastinei și a glicoproteinelor în țesutul pulmonar.

Procesul fibrozant se dezvoltă dinspre membrana hialină, progresînd spre alveole și spre vase și determinînd hipertrofierea pereților și HTAP; totodată, se constituie într-un proces reparator de regenerare (proliferativ).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC Petty & Fowler, 1982

- **cauza declanșatoare:**
  - pulmonară: infecții masive, traumatisme toracice, sindrom Mendelsohn
  - extrapulmonară: stări de șoc, politraumatisme
  - se exclud: BPOC și IVS (PCP > 12 cm H_2O, PAS = N);
- **tablou clinic** de insuficiență respiratorie acută – dispnee cu tahipnee > 20/min;
- **radiologic:** infiltrat pulmonar difuz
  - precoce – interstițial
  - tardiv – alveolar;
- **alterări funcționale:**
  - PaO_2 < 50 mm Hg cu Fi > 0,6 (fracțiunea inspirată de O_2)
  - complianță toraco-pulmonară < 50 ml/cm H_2O (creșterea presiunii de inflație la ventilația mecanică)
  - creșterea șunturilor intrapulmonare și a spațiului mort.

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Semnele afectării cauzale

- infecții grave;
- inhalare de substanțe corozive (pot da eventuale leziuni la poarta de intrare);
- aspirație pulmonară etc.

1.2. Semnele insuficienței respiratorii acute

survin după un interval de latență de 6-48h de la expunerea cauzală:

- acuze subiective:
  - dispnee cu caracter de tahipnee (peste 40/min, uneori 60-80/min) superficială, cu aspect "de luptă" (penibilă, cu antrenarea mușchilor respiratori accesori, tiraj intercostal și suprasternal), uneori zgomotoasă
  - cianoză progresivă (rezistentă la oxigenoterapie și respirație asistată!);
- semne pulmonare:
  - tuse cu expectorație gălbuie, vîscoasă (bogată în proteine de tip plasmatic), uneori hemoptoică
  - raluri bronșice groase + crepitante ± bronhiolospasm (wheezing);
- semne de hipoxie viscerală (în organele hipersensibile):
  - miocardică (tahicardie, aritmii, hTA)
  - cerebrală (anxietate, iritabilitate, lipsă de coordonare, stare confuzională, somnolență, stupoare).

1.3. Absența unei afecțiuni pulmonare cronice și a unor cauze de EPA cardiogen (diagnostic de excludere!)

2. CONFIRMAREA PARACLINICĂ

Radiologic:

- precoce: opacități difuze, dense, cu tendință la confluare (aspect de "pulmon alb");
- tardiv: opacitățile se reduc, dar desenul bronhovascular se accentuează (aspect reticulat, "în fagure").

N.B. Silueta cordului și artera pulmonară sunt normale.

Explorarea funcțională pulmonară:

- scade CRFa (capacitatea reziduală funcțională = volumul expirator de rezervă + volumul rezidual, adică volumul care rămîne la sfîrșitul unui expir calm) pînă la 40% din CRFt (tulburarea de bază!) prin:
  a) colaps alveolar cauzat de reducerea tensiunii superficiale a surfactantului
  b) edem interstițial și alveolar;
- scade complianța pulmonară statică și dinamică.

Hemodinamic:

- PCP = N (≤ 10 mm Hg) spre deosebire de EPA hemodinamic!
- HTAP precapilară (PAP_{TD} – PCP > N) + RVP↑ prin:
  - trombi intracapilari
  - edem interstițial care comprimă capilarele
  - vasoconstricție hipoxică (reflex Cournand)
  - distrucție anatomică.

Gazometria sanguină:

- hipoxemic (SaO_2 și PaO_2 scad progresiv) – refractară la oxigenoterapie (PaO_2 < 50 mm Hg la FiO_2 > 0,6) – prin:
  - tulburări de distribuție (raportul V/Q)
  - șunt intrapulmonar progresiv
  - tulburări de difuziune alveolo-capilară;

Scanned with OKEN Scanner

- hipocapnie inițială prin hiperventilație ($PaCO_2$ = 20-30 mm Hg), apoi crește rapid, putînd atinge valori de peste 100 mm Hg;
- alcaloza respiratorie inițială prin hiperventilație (agravînd hipoxia prin deplasarea la stînga a curbei de disociere Bohr a Hb), pentru ca ulterior, odată cu creșterea $PaCO_2$, să survină acidoza gazoasă tardivă.

3. DIAGNOSTICUL EVOLUTIV

Evoluția SDRA a fost sintetizată de Moore în 4 faze:

Faza I (inițială)
- dispnee + tahipnee (> 20/min);
- agitație moderată;
- $PaO_2/SaO_2\downarrow$;
- $PaCO_2\downarrow$;
- alcaloză ușoară;
- infiltrate radiologice cu aspect bronhopneumonic;
- CEF < 50 $cm^3/cm\ H_2O$ (CEF = complianța efectivă pulmonară = tidal volume/peak airway pressure);
- durata = ore-zile (2-6);
- prognostic: recuperare fără sechele în majoritatea cazurilor în cazul unui tratament corect.

Faza II (de luptă)
- dispnee + tahipnee maximă (pînă la 60-80/min!) cu tiraj (aspect de luptă);
- apare cianoza!
- oxigenoterapia este ineficientă indiferent de debit sau concentrație;
- agitație severă, anxietate;
- PaO_2 scade pînă la 50-60 mm Hg (SaO_2 < 60%);
- normocapnie → ușoară hipercapnie (35-60 mm Hg);
- alcaloză (pH > N);
- HTAP;
- PVC crescută (tardiv);
- tahicardie + HTA (prin hipersecreție de mediatori – endoteline);
- semne de miocardită + stază retrogradă;
- durata = ore-zile;
- prognostic: recuperare sub 30%, cu importante sechele pulmonare (fibroză avansată) în ciuda unui tratament corect.

Faza III (de epuizare)
- dispnee gravă, cu ventilație în scădere (superficială);
- stare confuzională, tulburări senzoriale;
- hipoxemie extremă (PaO_2 < 50 mm Hg, SaO_2 < 40%);
- hipercapnie importantă ($PaCO_2$ > 60 mm Hg);
- acidoză (gazoasă + metabolică) mixtă;
- scăderea TA sub 90 mm Hg;
- CID;
- insuficiență cardiacă globală + aritmii grave (insuficiență funcțională a tuturor sistemelor și aparatelor);
- durata: de obicei cîteva ore;
- recuperare rară (sub 5%, cu fibroză pulmonară gravă).

Faza IV (agonică)
- respirație superficială, rară;
- comă profundă;
- prăbușirea tensiunii arteriale (TAs = 50-40 mm Hg);
- hipercapnie și acidoză extremă;
- șanse nule de recuperare.

4. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC – este esențial pentru succesul terapeutic (vezi rapelul)

5. DIAGNOSTICUL COMPLICAȚIILOR

5.1. Suprainfecția bacteriană pulmonară
- stafilococ penicilinazo-rezistent;
- Gram (–): Klebsiella, Pseudomonas, Proteus.

5.2. Insuficiența funcțională multisistemică *(multiple organ systemic failure – MOSF)*
- cardiovasculară
  - hTA insensibilă la repleția fluidică, cu acidoză lactică (pH < 7,25)
  - bradicardie severă sau TPV/FbV;
- renală
  - oligurie
  - creatininemie ≥ 3 mg/dl, uree ≥ 75 mg/dl;
- hepatică
  - bilirubinemie > 3 mg/dl
  - TGP/TGO > 500 UI/l;
- gastrointestinală
  - hemoragii (necesitînd transfuzii)
  - ileus mai mult de 24h;
- hematologică
  - CID cu Tr ≤ 25.000/mm^3
  - Ht ≤ 20%
  - GA ≤ 1000/mm^3;
- cerebrală
  - scor Glasgow ≤ 6 (fără administrare de sedative);
- nutrițională
  - albuminemie < 20 g/dl
  - colesterolemie < 100 mg/dl.

5.3. Complicațiile iatrogene *(complications of invasive life support)*
- pneumotorax (la plasarea de cateter venos central sau la ventilația asistată);
- insuficiență cardiacă hipodiastolică (ventilația asistată scade returul venos).

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

OBIECTIVE:

1º **tratamentul cauzal** (anamneza este esențială pentru identificarea cauzei declanșatoare);

2º **asigurarea permeabilității căilor respiratorii;**

3º **asigurarea unei ventilații eficiente și a unei oxigenări adecvate:**
- $PaO_2 \geq 65$ mm Hg la Fi $O_2 = 0,5$
- $SaO_2 > 90\%$
- $PaCO_2 \leq 40$ mm Hg;

4º **ameliorarea fondului psihoneurovegetativ și endocrin.**

1. TRATAMENTUL PREVENTIV

- inducție anestezică pe nemîncate pentru a preveni refluarea sucului gastric;
- evitarea hiperhidratării;
- evitarea administrării excesive de O_2 ($FiO_2 > 0,6$) la pacienții expuși;
- tratamentul energic al factorilor declanșatori:
  - politraumatisme
  - sepsis
  - șoc
  - intoxicații.

SEMNE DE ALARMĂ (iminența SDRA!)
- deteriorare progresivă a schimburilor gazoase în ciuda permeabilizării căilor ventilatorii și asigurării aportului de O_2;
- înrăutățire progresivă a aspectului radiologic pulmonar: clar → opacități multiple → aspect de EPA (pseudobronhopneumonic);
- creșterea presiunii de inflație la pacienții cu ventilație asistată (*stiff pulmon*).

2. ALEGEREA CONDUITEI TERAPEUTICE

2.1. Premise

- **Plasarea unui cateter Swan-Ganz în artera pulmonară** permite aprecierea:
  - PAP;
  - PAWP (*pulmonary artery wedge pressure* – N = 8-12 cm H_2O);
  - *mixed venous content* = conținutul în O_2 al sîngelui din artera pulmonară.
- **Decizia de intubație traheală (sau traheostomie) + ventilație asistată** se ia în funcție de forța musculară, gradul de oxigenare și ventilație (*Tabelul 12.1*):
  - valori acceptabile;
  - zona de graniță → oxigenoterapie, fizioterapie toracică, monitorizare;
  - valori de alarmă → intubație/traheostomie + ventilație asistată.

Parametri	Criteriul de apreciere	VALORI*		
		A	G	I
Forța musculară	Frecv. resp./min	15-25	25-35	> 35
	Cap. vitală (ml/kgc de greutate ideală)	70-30	30-15	< 15
	Forța inspiratorie	100-50	50-25	< 25
Oxigenare	$P_{A\text{-}a}O_2$ (mm Hg) după 15' de O_2 pur	50-200	200-350	> 400
	PaO_2 (mm Hg)	100-75 (aer)	200-70 (O_2)	< 65
Ventilație	$PaCO_2$ (mm Hg)	35-45	45-60	> 60

* A = acceptabile, G = de graniță, I = alertă!

Tabelul 12.1
Criteriile Gbiki-Benisan & Tauzin-Fin, 1990

2.2. Conduită

2.2.1. Tratamentul în cazul valorilor de graniță

- FIZIOTERAPIE TORACICĂ
  - *drenaj postural*
  - *tapotaj pe zona afectată* în timp ce pacientul adoptă o respirație diafragmatică pentru relaxare;
  - *vibrare* = presiune + tremor pe torace în cursul expirului (se țin ambele mîini plasate una peste cealaltă pe toracele bolnavului, menținînd coatele și articulațiile radio-carpiene rigide, vibrațiile fiind generate din mușchii umărului) – ajută la creșterea velocității de evacuare a aerului expirat din căile aeriene mici, favorizînd eliberarea mucusului (3-4 vibrații urmate de tuse ajutată de musculatura abdominală);
  - *respirație diafragmatică* cu expir cu buzele protruzionate ("cu gura pungă") → determină un expir lent, profund, cu creșterea presiunii intrabronhiolare, prevenind colapsul.
- OXIGENOTERAPIE – reducerea hipoxemiei exclude evoluția spre SDRA, sugerînd revenirea în limite acceptabile.
- MONITORIZARE – pentru a surprinde virajul spre detresa propriu-zisă.

2.2.2. Tratamentul SDRA

Conduita: intubație/traheostomie + ventilație asistată (vezi *criteriile speciale* în *Tabelul 12.1*).

2.2.2.1. Oxigenoterapia

A. Pacientul care respiră spontan – este plasat în poziție Fowler (cu trunchiul la 60-70° față de planul orizontal) și i se administrează aer îmbogățit în O_2 pe cateter nazal sau mască.

B. Pacientul cu traheostomie sau intubație – va primi aer îmbogățit cu O_2 sau O_2 pur (pentru scurt timp) umidifiat (cu un nebulizator) și încălzit.

N.B. Nu se administrează prelungit O_2 pur deoarece produce leziuni pulmonare (prin radicalii oxigenați liberi)!

Scanned with OKEN Scanner

PRECAUŢII PENTRU MINIMALIZAREA ATELECTAZIEI

1) **Îndepărtarea secreţiilor** prin sucţiune endotraheală şi fizioterapie.
2) **Utilizarea de volume curente înalte** (high tidal volumes) la ventilator ≈ 15 ml/kgc de greutate ideală.
3) **Hiperinflaţie** – ocazional (suspinuri).
4) **PEEP** (*positive end expiratory pressure*) = presiune pozitivă terminal-expiratorie (5-15 cm H_2O) aplicată spre sfîrşitul expirului pentru a preveni închiderea căilor aeriene mici, limitînd ariile de atelectazie şi şunturile D→S şi crescînd PaO_2.
N.B. Creşterea presiunii intratoracice trebuie făcută însă lent, începînd cu 5 cm H_2O şi crescînd în trepte mici sub controlul gazometriei, complianţei pulmonare, debitului cardiac şi al SaO_2 a sîngelui din artera pulmonară, altfel riscîndu-se: reducerea returului venos şi scăderea debitului cardiac, pneumotorax, pneumomediastin, emfizem subcutanat.

Eficienţa oxigenării:

* PaO_2 ↑
* $P_{A\text{-}a}O_2$ ↓
* diferenţa SaO_2 arterial (sistemic) – SaO_2 în artera pulmonară (N = 5 ml/100 ml sînge) este cel mai bun indice al oxigenării tisulare.

N.B. Hipoxemia şi dispneea se însoţesc de obicei de anxietate extremă şi pacientul are tendinţa de a se "lupta" cu PEEP; dacă psihoterapia nu este eficientă, se va administra un blocant neuromuscular (curarizant) care-i va paraliza musculatura respiratorie (pacientul nu va putea comunica, nici clipi), de aceea, fiind total dependent respirator, trebuie supravegheat permanent (inclusiv umezirea corneei).

2.2.2.2. **Echilibrul hidric**

- administrarea de lichide în exces poate creşte PCP → transsudat în interstiţiu şi alveole, accentuînd edemul pulmonar;
- administrarea de lichide în deficit conduce la fenomene de debit scăzut (renal, cerebral etc.);
- conduita optimă: administrarea de fluide suficiente pentru a menţine PAWP ≈ 6-8 cm H_2O ± DOBUTAMINĂ (numai după corecţia volemiei!):
  - soluţii izotone: Glucoză 5%, NaCl 9‰
  - ALBUMINĂ UMANĂ DESODATĂ 5-20% în caz de hipoalbuminemie.

2.2.2.3. **Corectarea anemiei** prin CONCENTRAT ERITROCITAR sau SÎNGE INTEGRAL este esenţială – alături de ameliorarea ventilaţiei alveolare şi a schimburilor gazoase – pentru îmbunătăţirea oxigenării tisulare (N.B. alcaloza respiratorie creşte afinitatea Hb pentru O_2 şi scade eliberarea O_2 tisular; corectarea acidozei nu trebuie deci să fie brutală, depăşind normalizarea pH-ului!).

2.2.2.4. **Tratamentul antibiotic**

Sepsis = cea mai frecventă cauză de deces (mortalitate 50-70% în condiţiile absenţei suferinţei altor organe!); antibioterapia este deci extrem de importantă.

N.B. Oxigenarea extracorporeală a sîngelui cu ajutorul unui oxigenator de membrană nu a dat rezultatele scontate.

2.2.2.5. **Tratamentul patogenic**

- **Corticoterapia**, discutabilă multă vreme, pare a se impune deoarece:
  - inhibă mecanismele imunologice care stau la baza genezei leziunilor pulmonare
  - blochează interacţiunea C_{5a}-endotoxine şi activarea PMN şi a limfocitelor
  - scade permeabilitatea membranei alveolo-capilare
  - ° DEXAMETAZONĂ 4 mg/kgc/6h × 24-48h sau
  - ° METILPREDNISOLON 20-30 mg/kgc/6h × 24-48h

  Utilitatea maximă ar fi în fibroza pulmonară acută extensivă (faza avansată a SDRA).
  Contraindicaţie: şocul toxico-septic.
- **Heparinoterapia** se foloseşte în caz de:
  - CID asociată
  - complicaţii tromboembolice favorizate de ventilaţia artificială
  - ° HEPARINĂ 1 U/kgc/min pînă la mx. 10-15 mg/h

  Risc: ulcerul de stres.

2.2.2.6. **Plasmă** sau **crioprecipitat** ⇒ aport de fibronectină pentru a facilita opsonizarea agenţilor patogeni (în special în şocul toxico-septic).

2.2.2.7. **APROTININA (Trasylol)** 1-2 × 10^6 U/24h după doza iniţială de 4 × 10^5 U → inhibă proteazele, CID şi fibrinoliza secundară.

N.B. Majoritatea măsurilor terapeutice sunt pe muchie de cuţit între eficienţă şi risc:

- ❖ oxigenoterapia excesivă → lezează membrana alveolară;
- ❖ hiperhidratarea:
  - nivelul presiunii hidrostatice la care apare extravazarea este mult mai mic de 30 mm Hg datorită lezării membranei alveolo-capilare!
  - barotraumatismul hiperhidratării accentuează lezarea membranei şi "fuga" plasmei spre interstiţiu/alveole;
- ❖ hipohidratarea → conduce la fenomene de debit scăzut;
- ❖ combaterea acidozei → deplasează curba de disociere a hemoglobinei, accentuînd hipoxia tisulară;
- ❖ diureticele → nu scad edemul interstiţial şi intraalveolar (care drenează exclusiv prin vasele limfatice), ci scad doar volemia;
- ❖ sîngele transfuzat, dacă nu este proaspăt ci conservat, glicero-fosfatul eritrocitar este scăzut, disocierea oxiHb la nivelul ţesuturilor diminuă, oferta de O_2 fiind inferioară nivelului SaO_2 şi Hb/dl;
- ❖ hiperventilaţia → poate produce uşor barotraumatizarea membranei alveolo-capilare, accentuîndu-i hiperpermeabilitatea;
- ❖ perfuzia cu plasmă → ar favoriza formarea exsudatului proteiform intraalveolar (membrane hialine);
- ❖ alegerea modului de rehidratare (coloizi sau cristaloizi) rămîne de asemenea controversată: coloizii ar afecta funcţia miocardică şi transportul O_2, iar cristaloizii ar predispune la EPA.

Scanned with OKEN Scanner

13. INSUFICIENŢA RESPIRATORIE

DEFINIŢIE: deficienţă funcţională de diferite cauze – nu există o definiţie clinică, diagnosticul rezultînd din aprecierea gazometriei sîngelui arterial:

hipoxemie (excluzînd şunturile dreapta → stînga)

$PaO_2 < 60$ mm Hg (N = 85-100 mm Hg)

hipercapnie (excluzînd compensarea respiratorie din alcaloza metabolică)

$PaCO_2 > 55$ mm Hg (N = 35-45 mm Hg)

la un subiect:
- ➢ conştient
- ➢ respirînd aer integral
- ➢ la nivelul mării.

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Insuficienţa respiratorie = scăderea SaO_2 (hipoxemie).

Cauzele hipoxemiei:

1) **Scăderea O_2 în aerul respirat** (la mari altitudini);
2) **Tulburări de ventilaţie** (singura cauză care produce şi hipercapnie, exceptînd respiraţia în spaţii închise, neventilate – submarin);
3) **Tulburări de distribuţie** (buna ventilare a zonelor hipoirigate sau/şi buna irigare a zonelor hipoventilate);
4) **Tulburări de difuziune alveolo-capilară;**
5) **Contaminare** prin şunturi dreapta → stînga (fistule a-v);
6) **Transportor deficitar** – marile anemii (Hb↓) sau intoxicaţii cu CO, carboxiHb↑, metHb↑, sulfHb↑.

N.B. Hipoxia tisulară fără hipoxemie în intoxicaţia cu cianuri = **insuficienţă respiratorie histotoxică.**

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. DIAGNOSTICUL POZITIV

1.1. Diagnosticul clinic

1.1.1. Insuficienţa respiratorie acută

Insuficienţa respiratorie acută este mai greu tolerată decît insuficienţa respiratorie cronică, progresiv instalată.

A. Insuficienţa respiratorie tip I
(hipoxemică)

- dispnee
- stare confuzională
- insomnie, agitaţie
- transpiraţii
- tahicardie
- perfuzie tisulară deficitară cu cianoză (centrală) – poate lipsi la pacienţii cu policitemie (gazometria este crucială)

B. Insuficienţa respiratorie tip II
(hipercapnică prin hipoventilaţie)

- dispnee
- cianoză
- stare confuzională
- insomnie, agitaţie
- flapping tremor
- extremităţi calde + puls săltăreţ (vasodilataţie prin CO_2↑ + sindrom hiperkinetic)
- edem papilar

N.B. Starea mentală confuzională este proporţională cu nivelul hipercapniei. Acidoza asociază tulburărilor de somn cefalee matinală şi tulburări de personalitate.

1.1.2. Insuficienţa respiratorie cronică hipercapnică

Prezintă simptome asemănătoare care pot progresa pînă la comă; se asociază cu HTAP şi CPC.

N.B. Se poate dezvolta şi cu parenchim indemn în caz de tulburări neuromusculare (sindrom sleep-apnee).

Scanned with OKEN Scanner

1.2. Diagnosticul de laborator

1.2.1. Semnele disfuncţiei ventilatorii

- **Frecvenţa respiraţiilor pe minut** (respiratory rate) – N = 12-18/min.
- **Volumul curent** (tidal volume) – N = 5-8 ml/kgc; se măsoară de fapt volumul expirat la respiraţia curentă cu *respirometrul tip Wright* sau *Hand-held electronic respirometer* cu afişaj digital ataşat la tubul endotraheal (la bolnavul intubat), tubul de traheostomie (la bolnavul traheotomizat) sau la masca de O_2.
- **VEMS** (FEV_1 = forced expiratory volume in first second) permite depistarea disfuncţiilor de tip obstructiv.
- **Forţa inspiratorie** (inspiratory force) – nu necesită cooperarea pacientului – se conectează un manometru pentru presiune negativă printr-un adaptor la tubul endotraheal sau la mască; ocluzionînd complet calea timp de 10-20", se înregistrează efortul respirator (în cm H_2O) – N ≥ -100 cm H_2O (sub -25 cm H_2O → indicaţie de ventilaţie asistată).

1.2.2. Semnele alterării gazometrice

Analiza gazelor din sîngele arterial

Numeroasele surse de erori impun precauţii:

1) Recoltarea a 2 ml de sînge pe 0,1 ml de heparină pentru a preveni formarea cheagurilor (*atenţie!* excesul de heparină, care este acidă, modifică valoarea reală a pH-ului, micşorînd-o).
2) Eliminarea întregului aer din seringă (O_2 din aer modifică valorile PaO_2), apoi blocarea vîrfului acului cu un dop de cauciuc.
3) Analiza imediat după recoltare (sau se păstrează în apă cu gheaţă) altfel leucocitele îşi continuă metabolismul, scăzînd O_2 şi crescînd CO_2).

Rezultate

	Valori normale
H^+ PaO_2	35-45 mmol/l (pH = 7,35-7,45) 10-13,3 kPa (75-100 mm Hg)
$PaCO_2$	4,8-6,1 kPa (35-45 mm Hg)
HCO_3^-	22-26 mmol/l
SaO_2	95-100%

2. DIAGNOSTICUL TIPULUI DE INSUFICIENŢĂ RESPIRATORIE ŞI AL CAUZEI

- **Tipul I** ("hipoxemic") ⇒ PaO_2↓, $PaCO_2$ normală sau uşor scăzută → prin lezarea ţesutului pulmonar consecutiv şunturilor dintre circulaţia pulmonară şi cea bronşică şi tulburărilor de distribuţie (V/Q mismatch).

  Cauze comune:
  1. edem pulmonar
  2. pneumonii
  3. SDRA
  4. alveolită fibrozantă
  5. pneumonită de iradiere

- **Tipul II** ("ventilator") ⇒ PaO_2↓ + $PaCO_2$↑ prin incapacitatea pompei respiratorii de a asigura ventilaţia prin cauze centrale, neuromusculare, parietale toracice.

  Cauze:
  1. boli ale căilor respiratorii şi ale parenchimului
     - bronşită cronică şi emfizem (limitarea cronică a fluxului aerian)
     - bronhopneumonie
     - crize severe de astm
     - obstrucţii ale căilor aeriene superioare
     - bronşiectazie
  2. boli ale pleurei şi cutiei toracice
     - torace strivit
     - cifoscolioză
     - toracoplastie
     - spondilită ankilopoietică
  3. boli neuromusculare
     - leziuni ale măduvei cervicale
     - sindrom Guillain Barré
     - boala neuronului motor
     - poliomielită
     - distrofii musculare - miopatii - miastenia gravis
     - droguri musculorelaxante
     - intoxicaţii cu organo-fosforate
     - status epilepticus
  4. boli ale SNC
     - traumatisme şi tumori cerebrale
     - hipertensiune intracraniană
     - overdosed drugs
     - sindrom de hipoventilaţie

3. DIAGNOSTICUL MECANISMULUI HIPOXEMIEI

I. Scăderea O_2 în aerul inspirat (la marile altitudini) se însoţeşte, în expunerile cronice, de poliglobulie reactivă.

II. Hipoventilaţia

Este unica situaţie în care scăderea PaO_2 se asociază cu creşterea $PaCO_2$, exceptînd:

- respirarea de aer îmbogăţit cu O_2 (caz în care PaO_2 se corectează);
- respirarea de aer viciat.

Hipoxemia prin hipoventilaţie alveolară are următoarele **caracteristici**:

a) nu se asociază cu creşterea gradientului alveolo-arterial al PaO_2;
b) se corectează prin respirarea de O_2 pur;
c) este proporţională cu creşterea $PaCO_2$.

III. Alterarea difuziunii alveolo-capilare

- nu dă hipoxemie de repaus decît atunci cînd este extremă (contează doar la eforturi mari şi la altitudine);
- se corectează uşor prin respirarea de aer îmbogăţit cu O_2.

Scanned with OKEN Scanner

IV. Alterarea distribuției – cea mai frecventă cauză de hipoxemie

- nu se însoțește de creșterea $PaCO_2$ (deoarece tendința la hipercapnie declanșează reflex hiperventilație prin stimularea chemoreceptorilor);
- administrarea de O_2 100% scade gradientul alveolo-arteriolar și crește PaO_2 (dacă testul durează suficient ca N_2 să dispară din alveole).

V. Șunturile dreapta-stînga – comunicări anormale intrapulmonare (fistule a-v)

- de obicei, $PaCO_2$ nu este crescută;
- gradientul P_{A}-aO_2 este crescut, accentuîndu-se la administrarea de O_2 pur.

$PaCO_2$ crește (hipercapnie) numai în hipoventilația alveolară, deoarece depinde de relația dintre producția de CO_2 (V_{CO_2}) și ventilația alveolară (V_A);

$$PaCO_2 = k \times V_{CO_2}/V_A;$$

dacă producția CO_2 crește, ventilația crește corespunzător, eliminînd-o. Doar șunturile devere dreapta → stînga (malformații) pot să o crească.

Variațiile $PaCO_2$ influențează direct cantitatea H_2CO_3 din sînge (pH):

- variațiile bruște influențează direct pH-ul, producînd acidoză;
- variațiile durabile (3-5 zile) nu influențează bicarbonații, permițînd compensarea renală cu creșterea lor în sînge în caz de hipercapnie și scăderea acestora în caz de hipocapnie.

N.B. a) hipoxemiile de altitudine, prin contaminare venoasă sau prin transportor insuficient, nu constituie insuficiențe respiratorii propriu-zise (organice), pulmonul și pompa toracică fiind indemne.

b) eliberarea O_2 la periferie depinde, pe lîngă SaO_2, de debitul cardiac și de concentrația hemoglobinei.

INDEXUL OXIGENĂRII TISULARE = diferența arterio-venoasă de O_2 (sau, mai exact, între sîngele arterial sistemic și pulmonar)

În caz de debit insuficient, viteza de circulație scade, iar gradientul arterio-venos de O_2 crește.

Capacitatea normală de combinare a Hb cu O_2 = 1,4 ml O_2/1 g Hb (0,06 mmol/g).

Conținutul de O_2 al sîngelui = concentrația Hb (g/dl) × capacitatea de combinare a Hb cu O_2 × saturația + O_2 solvit în plasmă (neglijabil).

Deci, în mod normal:

- O_2 în sîngele arterial = $15 \times 1,4 \times 0,95 \approx 20,58$ ml/100 ml
- O_2 în sîngele periferic = $15 \times 1,4 \times 0,75 \approx 15,75$ ml/100 ml
- diferența arterio-venoasă de O_2 = $20,58 - 15,75 \approx 4,83$ ml

TRATAMENT

Insuficiența respiratorie acută, ca și acutizările insuficienței respiratorii cronice, impun **monitorizare permanentă**:

I. Clinic – *semne de gravitate*:

- utilizarea mușchilor respiratori accesori
- tahipnee
- tahicardie
- transpirații
- puls paradoxal
- incapacitate de a vorbi
- semne de insuficiență cardiacă dreaptă

II. Laborator

- ventilația
- gazometria

OBIECTIVE ȘI MĂSURI

1) asigurarea permeabilității căilor aeriene (la nevoie, aspirarea secrețiilor)
2) oxigenoterapie
3) identificarea și tratarea cauzei (antibiotice, corticoterapie, bronhodilatatoare)
4) intubare și ventilație asistată (la nevoie)

1. OXIGENOTERAPIA

Se practică folosind:

- canula nazală;
- masca – pentru a asigura $PaO_2 \geq 60$ mm Hg (concentrația O_2 = 25-35%) cu un flux de 6-10 l/min.

Canula nazală este preferată fiind mai puțin claustrofobică, permite hrănirea și vorbitul, dar poate produce iritații (ulcerații).

În cazul acutizării unei insuficiențe respiratorii cronice, oxigenoterapia de durată în concentrații mari ar da leziuni tisulare pulmonare (prin ROL) și, în plus, agravare prin deprimarea centrului respirator, cu creșterea $PaCO_2$ și accentuarea acidozei (deoarece activitatea centrului respirator deprimat mai depinde doar de nivelul PaO_2 – unicul stimulent – corectarea hipoxemiei prin oxigenoterapie putînd produce STOP RESPIRATOR). Riscul vital apărînd la $PaO_2 < 38$ mm Hg, se va aduce $PaO_2 > 48$ mm Hg (satisfăcător > 60 mm Hg), fără a încerca normalizarea. Oricum, posibilul efect citotoxic al O_2 nu trebuie să determine medicul să mențină bolnavul în zona hipoxemiei cu risc vital, concentrația O_2 putînd fi crescută pînă la 100% în condiții de monitorizare.

În cazul în care $PaCO_2$ continuă să crească în ciuda oxigenoterapiei adecvate, se va administra, pentru a stimula centrul respirator și a evita astfel riscul depresiei acestuia la oxigenoterapia în concentrații înalte:

Scanned with OKEN Scanner

° DOXAPRAM

Mecanism de acţiune: stimulează ventilaţia acţionînd asupra:

- centrilor respiratori centrali (efect principal);
- chemoreceptorilor cardioaortici şi sinocarotidieni (efect moderat).

Mod de administrare: 5-7 mg/kgc/24h în glucoză 5% (*atenţie!* avînd pH = 3,5-5, este interzis a se solvi în soluţii alcaline, bicarbonatate, care l-ar inactiva) = 100 mg/h (mx. 2 mg/min) → 1 flacon a 400 mg în 4h.

Contraindicaţii:

- stări convulsivante (epilepsie);
- HTA severă;
- AVC recente;
- în asociere cu IMAO;
- la drogaţi.

N.B. Administrarea de DOXAPRAM presupune continuarea monitorizării!

2. VENTILAŢIA CONTROLATĂ MECANIC

CRITERII:

1) frecvenţa respiraţiei > 35/min
2) semne clinice de encefalopatie hipercapnică (edem cerebral): stare de epuizare musculară, incapacitate de a vorbi, tulburări de conştienţă
3) $PaO_2 < 50$ mm Hg cu $FiO_2 > 0,60$
4) $PaCO_2 > 50$ mm Hg cu pH < 7,25
5) $CV < 2 \times V_T$
6) forţa inspiratorie negativă < –25 cm H_2O

V_T = volum respirator curent (tidal volume) = 10-15 ml/kgc (sub 10 ml/kgc, pacientul este prea slăbit pentru a respira spontan)
FiO_2 = fracţiunea de oxigen inspirat

2.1. Ventilaţia cu presiune negativă

- *TANK VENTILATORS* (*iron lungs*) – odinioară mult folosite în poliomielite, azi doar excepţional în disfuncţia ventilatorie din bolile neuromusculare sau deformaţiile scheletice; funcţionare: într-un cheson, se variază ciclic presiunea cu o pompă, doar capul bolnavului rămînînd afară (nu necesită intubaţie);
- *CUIRASS VENTILATORS* (*chest cuirass, tortoise shell*) foloseşte acelaşi principiu, dar exclusiv toracele este în cheson; poate fi folosit şi în fotoliul rulant.

2.2. Ventilaţia intermitentă cu presiune pozitivă

ajustează volumul ventilator curent, crescînd la nevoie concentraţia de O_2 în aerul administrat şi permiţînd creşterea eliminărilor de CO_2. Impune *intubare* de către un specialist (sub monitorizare ECG deoarece, în condiţii de hipoxie-hipercapnie-hipersimpaticotonie, există risc vital de aritmii grave şi chiar oprire cardiacă); pînă la sosirea acestuia, se va administra **O_2 pur pe mască + canulă orofaringeană + balon selfinflating**. Exceptînd bolnavii comatoşi, relaxarea necesară intubaţiei se obţine administrînd **miorelaxant + anestezic short-acting i.v.** În cazul în care intubaţia nu este posibilă, se recurge la *traheostomie*.

Riscuri:

A. Precoce:

- barotraume (supradistensie pulmonară + ruptură alveolară şi colecţii aeriene peribronhovasculare şi subpleurale, pneumotorax, pneumomediastin, emfizem subcutanat);
- hemoragii şi ulceraţii, fistulă traheo-esofagiană;
- infecţii;
- jenarea circulaţiei venoase de întoarcere şi reducerea debitului cardiac;
- distensie abdominală;
- vărsătură ± aspiraţie (sdr. Mendelsohn).

B. Tardive:

- stenoză traheală;
- colaps al inelelor traheale la nivelul stomei.

Există 3 **tipuri de ventilatoare cu presiune pozitivă** (reglate prin presiune, timp, volum):

1) **pressure-cycled** → este controlată presiunea necesară la fiecare inspir; depinde însă de complianţa pulmonară şi rezistenţa căilor respiratorii la flux; se foloseşte iniţial, în urgenţă, doar pentru scurt timp;
2) **time-cycled** → timpul de inspir este presetat, volumul inspirat fiind reglat de durata inspirului şi de viteza fluxului;
3) **volume-cycled** (cel mai obişnuit) → se presetează volumul (care va fi constant la fiecare respiraţie), optim pentru utilizările de lungă durată (boli respiratorii cronice sau afecţiuni neuromotorii).

Scanned with OKEN Scanner

14. CORDUL PULMONAR CRONIC

DEFINIŢIE: hipertrofie ventriculară dreaptă consecutivă afecţiunilor care interesează funcţia sau structura pulmonară (vasele sau/şi parenchimul), determinînd HTAP (se exceptează HTAP secundară decompensărilor cordului stîng, ca şi HTAP secundară afecţiunilor cardiace congenitale).

IMPORTANŢĂ:

- 10-30% din cazurile de insuficienţă cardiacă internate în SUA au ca etiologie CPC (30-40% în Anglia);
- 40% din decesele prin BPOC în SUA sunt cazuri complicate cu CPC.

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

HTAP (definită prin valori ale presiunii arteriale pulmonare mai mari de 30/15 mm Hg) survine în afecţiunile bronhopulmonare cronice prin mai multe mecanisme convergente:

1. Reducerea funcţională a patului vascular pulmonar prin arteriolo-constricţie consecutivă:

- reflexului alveolo-arteriolar van Euler-Liljenstrand (declanşat de hipoxia alveolară ± acidoză);
- reflexului capilaro-arteriolar Cournand (declanşat de hipoxemie şi acidoză).

Cu timpul, HTAP funcţională devine permanentă prin alterări morfologice ce îngustează lumenul arteriolar: îngroşare intimală şi hipertrofie musculară (arterioloscleroză).

2. Restricţia anatomică a patului vascular pulmonar prin reducerea numărului de vase (în caz de emfizem, rezecţii pulmonare, aplazii şi fibroze pulmonare) şi a calibrului lumenului (fibroză constrictivă perivasculară).

3. Colmatarea vaselor mici prin hiperagregare plachetară şi microtromboze din cauza unui deficit de fibrinoliză consecutivă unui defect al activării plasminogenului.

4. Hipervolemia cauzată de retenţia de bicarbonat de sodiu şi apă consecutiv acidozei şi hipercapniei (la $PaCO_2$ > 45 mm Hg).

5. Poliglobulia secundară hipoxiei, şi care determină hipervîscozitate (Ht > 60%).

6. Hipoxemia şi acidoza pot agrava suferinţa concomitentă (dar independentă) a VS în caz de ateroscleroză coronariană (asa-zisul cord pulmonar "impur").

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

Se bazează pe asocierea a patru elemente:

1.1. Prezenţa afecţiunii pulmonare cauzale (= diagnosticul etiologic):

- **Boli ale parenchimului pulmonar şi ale căilor respiratorii intratoracice:**
  - BPOC (70% din cazuri): emfizem pulmonar, bronşită cronică, astm bronşic;
  - fibroze pulmonare (15% din cazuri): Hamman-Rich, sclerodermie, post-iradiere, granulomatoze (TBC miliară, sarcoidoză, carcinomatoze);
  - pneumoconioze;
  - bronşiectazie;
  - supuraţii pulmonare cronice;
  - chisturi pulmonare mari, multiple (pulmon polichistic suprainfectat).
- **Boli ale căilor aeriene superioare:**
  - hipertrofii amigdaliene cronice;
  - vegetaţii adenoidiene;
  - obstrucţii traheale cronice.
- **Boli ale peretelui toracic şi ale pleurei:**
  - deformări toracice, cifoscolioză;
  - pahipleurite şi simfize pleurale;
  - obezitate;
  - miastenia gravis;
  - scleroză laterală amiotrofică;
  - poliomielită, leuconevraxită;
  - spondilartrită ankilopoietică.

Scanned with OKEN Scanner

- **Boli vasculare obliterative pulmonare** (2% din cazuri)
  - schistosomiază;
  - anemie falciformă;
  - embolii multiple recidivante;
  - arterită pulmonară;
  - boala veno-ocluzivă pulmonară.

1.2. Semnele de insuficienţă respiratorie cronică

- dispnee de efort progresivă, culminînd cu dispnee de repaus (dar fără caracter de ortopnee);
- cianoză caldă a feţei şi a extremităţilor (CO_2 determină vasodilataţie cu creşterea vitezei de circulaţie = cianoză de cauză centrală prin insuficienţa hematozei pulmonare);
- hipocratism digital;
- poliglobulie;
- disfuncţie ventilatorie (obstructivă, restrictivă, mixtă):
  - $PaO_2 < 90$ mm Hg (N > 95 mm Hg)
  - $SaO_2 < 90\%$ (N > 95%)
  - $PaCO_2 > 50$ mm Hg (N < 45 mm Hg).

1.3. Semnele de hipertensiune arterială pulmonară

- pulsaţii parasternale (în spaţiul II i.c. stîng);
- accentuarea/clivarea Z_2 ± clic de ejecţie în focarul pulmonarei (asocierea emfizemului pulmonar estompează acest semn);
- radiologic: desen bronho-vascular accentuat, hiluri mărite, cu artera pulmonară şi ramurile proximale vizibile (arc mijlociu stîng bombat, diametrul arterei pulmonare > 20 mm), ramurile distale fiind estompate;
- Echo-Doppler permite evaluarea PAP prin analiza jetului de regurgitare tricuspidian (examinarea este însă adesea dificilă din cauza emfizemului);
- cateterismul cardiac: PAP > 30/12 mm Hg, RVP > 250 dyne/s × cm^5 (N = 100-150 dyne/s × cm^5); nu este folosit în practica obişnuită.

N.B. Alterările gazometrice şi acidoza sunt utile pentru diferenţierea faţă de dispneea din insuficienţa ventriculară stîngă (unde pot apărea doar în caz de edem pulmonar franc).

1.4. Semnele de hipertrofie ventriculară dreaptă

- pulsaţie epigastrică a VD (semnul Harzer);
- mărirea matităţii cardiace în sens transversal;
- radiologic: mărirea diametrului transversal al cordului + unghi cardio-hepatic obtuz + pensarea spaţiului retrosternal (semn de asemenea estompat de asocierea emfizemului pulmonar, coborîrea diafragmului şi deformaţiile toracice, dar cu atît mai semnificativ cînd este prezent);
- ECG: axa QRS deviată la dreapta (> + 90°), cu HVD sau BRD, la care se asociază microvoltaj, undă P > 2,5 mm ($P_2 > P_3 > P_1$);
- echocardiografia (nu este curent folosită – fereastră dificilă, date imprecise din cauza emfizemului): diametrul transversal al VD > 25 mm, grosimea peretelui VD > 5 mm, mişcare paradoxală a SIV;
- scintigrafia miocardică cu Ta^{201} permite vizualizarea VD doar atunci cînd acesta este hipertrofiat;
- angiografia nucleară computerizată cu Tc^{99m} sau K^{81} este metoda de referinţă pentru aprecierea eficienţei medicaţiei vasodilatatoare asupra FEjVD (N > 45%).

2. DIAGNOSTICUL FUNCŢIONAL CARDIAC

2.1. Cordul pulmonar compensat (descris), în care PVDTD, PAD şi FEjVD sunt normale

2.2. Cordul pulmonar decompensat

- accentuarea dispneei;
- cianoza extremităţilor se accentuează, devenind rece (asocierea mecanismului periferic: datorită scăderii vitezei de circulaţie, sîngele se răceşte şi se desaturează excesiv);
- galop xifoidian + suflu de insuficienţă tricuspidiană (adesea mascate de emfizemul pulmonar şi de auscultaţia pulmonară zgomotoasă);
- semne de stază în circulaţia sistemică (jugulare turgide, reflux hepato-jugular, hepatomegalie dureroasă, edeme, ascită, creşterea presiunii venoase > 16 cm H_2O).

N.B. După prima decompensare a CPC, mortalitatea la 5 ani este de cca 40% (exceptînd cazurile la care se practică oxigenoterapia cronică).

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Encefalopatia hipercapnică

Mecanism: hipercapnia, hipoxia şi acidoza cresc permeabilitatea capilară, iar hipertensiunea venoasă creşte presiunea capilară, ambele mecanisme favorizînd edemul cerebral.

Factori declanşatori: acutizările afecţiunii pulmonare sau infecţiile respiratorii supraadăugate.

Clinic:

- cefalee → iritabilitate → delir;
- tulburări de coordonare, tremurături, mioclonii;
- somnolenţă → stare confuzională → comă.

3.2. Aritmiile survin rar, de obicei provocate de coafectarea coronariană a cordului stîng: tahicardie sinusală, TSAMF, EsA, FbA, FlA, BSA.

3.3. Accidentele trombo-embolice survin de asemenea rar, datorită hipocoagulabilităţii generale şi activităţii fibrinolitice crescute.

3.4. Suprainfecţiile pulmonare (bronhopneumonie) → insuficienţă respiratorie acutizată (care poate fi precipitată şi de pneumotoraxul determinat de ruptura unei bule gigante de emfizem).

4. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

4.1. Cu alte afecţiuni cianogene

- malformaţii congenitale cu şunt dreapta-stînga;
- hemoglobinopatii, sulf- şi methemoglobinemii.

Scanned with OKEN Scanner

4.2. Cu alte afecţiuni hidropigene

a) cu hipertensiune venoasă:
- insuficienţa cardiacă globală;
- insuficienţa cardiacă hipodiastolică (pericardita constrictivă, fibroelastoza endocardică, hemocromatoza, amiloidoza).

b) fără hipertensiune venoasă:
- nefropatiile glomerulare (GNAD, sindroame nefrotice);
- ciroza hepatică;
- edemele carenţiale hipoproteinemice.

PROFILAXIE

1. PROFILAXIA PRIMARĂ

Are ca obiectiv prevenirea şi combaterea bolilor cauzale, în primul rînd a bronşitei cronice şi astmului bronşic (principalele cauze) – vezi capitolele respective.

2. PROFILAXIA SECUNDARĂ

Vizează întîrzierea decompensării cardiace:
- tratamentul corect al afecţiunii cauzale, în special al episoadelor de acutizare infecţioasă;
- evitarea suprasolicitării cardiace prin reducerea efortului fizic şi a ingestiei de sare;
- combaterea obezităţii.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL AFECŢIUNII CAUZALE

2. TRATAMENTUL HTAP

- **Combaterea policitemiei** prin SÎNGERĂRI.
- **Corectarea hipoxemiei** prin OXIGENOTERAPIE în acutizări, dar mai ales prin *oxigenoterapia cronică la domiciliu* – constituie singurul tratament care reduce HTAP şi care a scăzut mortalitatea în BPOC; eficienţa este proporţională cu numărul de ore administrate zilnic (min. 15 h/zi), vîrsta (preferabil sub 60 de ani), nivelul şi vechimea HTAP (sunt mai sensibile valorile mici şi cu substrat spastic): debitul optim al O_2 este cel care ridică PaO_2 peste 60 mm Hg (sub 55 mm Hg eficienţa este considerată modestă).
- **Medicaţia vasodilatatoare:**
  - ° RESERPINA, NITROGLICERINA, HIDRALAZINA şi inhibitorii ECA nu au dat rezultatele scontate;
  - ° NIFEDIPINA şi NITRENDIPINA par mai eficiente: scad PAP, RVP şi diferenţa arterio-venoasă de O_2, dar reducerea concomitentă a TA sistemice şi scăderea SaO_2 (prin afectarea ventilaţiei pulmonare, cu ruperea raportului V/Q) fac ca ameliorarea toleranţei la efort să fie modestă;
  - ° PROSTAGLANDINELE (PG I_2 = prostaciclina şi PG E_1) sunt greu tolerate (diaree, flushing, hTA).

  N.B. Rubin: vasodilatatoarele ar trebui administrate doar dacă s-a testat eficienţa (scăderea RVP cu mn. 20% faţă de valorile iniţiale după 6 luni de administrare).
- **Medicaţia anticoagulantă** ar creşte irigaţia alveolară şi ar scădea PAP.

  Indicaţii:
  - acutizările BPOC;
  - CPC cu risc trombotic (Ht > 55%);
  - CPC prin tromboze pulmonare multiple (CPC pe fond vascular, mult mai grav decît CPC pe fond parenchimatos).

  Mod de administrare: HEPARINĂ 50 mg/6-8h × 10 zile, apoi 50 mg/12h × 10 zile.
- **Sîngerarea** – scade vîscozitatea, fiind indicată cînd Ht > 55% – 350-400 ml/şedinţă × 2-3/perioadă de spitalizare (în ambulator 1 şedinţă la 4-6 săptămîni); fiecare şedinţă va fi precedată cu 30' de administrarea de HEPARINĂ 50 mg i.v.
- ALMITRINA BISMESILATĂ acţionează indirect, prin creşterea PaO_2.

3. TRATAMENTUL DECOMPENSĂRII CARDIACE

3.1. Diureticele

° ACETAZOLAMIDA (250 mg × 3/zi × 3 zile/săptămînă) a fost considerată iniţial drept diureticul de elecţie datorită efectului concomitent de corectare a acidozei, dar eficienţa sa este modestă.

° HIDROCLOROTIAZIDA (25 mg × 3/zi × 3 zile/ săptămînă, asociată cu KCl 2 g/zi) este preferată ca tratament de întreţinere.

° FUROSEMIDUL (60 mg/zi × 3-4 zile, i.m.) + SPIRONOLACTONA (100 mg/zi) constituie tratamentul de atac cel mai eficient.

Atenţie! prezintă risc de hemoconcentraţie, hipervîscozitate a mucusului bronşic, depresie respiratorie (prin alcaloză) şi aritmii (tulburări electrolitice).

3.2. Digitalicele

Deşi cresc forţa de contracţie a VD, pot determina vasoconstricţie pulmonară şi creşterea riscului aritmogen, de aceea sunt indicate doar în caz de insuficienţă asociată a VS (atestată prin FEjVS < 50% = CPC "impur") sau tahiaritmii supraventriculare.

N.B. Transplantul de plămîn sau cord-pulmon a început să fie utilizat în CPC în special în fibroza chistică, HTAP primitivă şi bronşiectaziile bilaterale severe (mortalitate perioperatorie ≈ 30%).

Scanned with OKEN Scanner

15. REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

DEFINIŢIE: boală inflamatorie a ţesutului conjunctiv, provocată de streptococul β-hemolitic, cu patogenie infecţios-imunologică, avînd ca substrat histopatologic nodulul Aschoff (dezvoltat predilect în ţesutul conjunctiv cardio-articular), cu evoluţie cronică cu acutizări şi avînd tendinţa de a provoca, în cursul puseului acut, leziuni miocarditice potenţial letale şi leziuni valvulare cu sechele fibroase.

IMPORTANŢĂ:

- prin morbiditate şi mortalitate, RAA (*acute rheumatic fever*) constituie o problemă majoră de sănătate publică în ţările în curs de dezvoltare, cardiopatia reumatismală determinînd 35-40% din internările în spital, constituind indicaţia cea mai fecventă pentru chirurgia cardiacă (Narula et al., 1999), precum şi principala cardiopatie cauzatoare de deces la grupa 5-25 de ani;
- **incidenţa** variază cu nivelul socio-economic: de la 0,64‰ locuitori în SUA, pînă la 1,5‰ în Algeria; la populaţia maori din Noua Zeelandă incidenţa este de 10 ori mai mare decît la populaţia albă din aceeaşi ţară.

Chiar şi în ţările dezvoltate, RAA rămîne o problemă majoră de sănătate publică, deşi în anii '60-'80 morbimortalitatea s-a redus spectaculos prin:
- ameliorarea condiţiilor sanitare ale locuinţelor;
- creşterea nivelului asistenţei medicale;
- eficienţa penicilinei în tratamentul anginei streptococice şi în profilaxia secundară.

Există şi o scădere prin excluderea confuziei etiologice în cazul prolapsului de valvă mitrală şi al bicuspidiei aortice.

În ultimii ani în SUA s-a constatat o recrudescenţă a RAA care a fost explicată prin:
- apariţia de noi suşe de streptococ β-hemolitic
- relaxarea programelor de profilaxie
- valul de imigranţi din ţările lumii a treia.

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Mecanismul infecţios-imunologic este complex şi incomplet elucidat. Agentul iniţiator este streptococul beta-hemolitic; acesta rămîne cantonat în faringe (nu trece în circulaţie).

Cauze favorizante:

- sociale:
  - sărăcia
  - suprapopulaţia (urbanizarea masivă, dezordonată, în condiţii insalubre)
  - promiscuitatea (favorizează contagiozitatea)
- medicale:
  - lipsa educaţiei sanitare (scade adresabilitatea)
  - lipsa programelor naţionale de profilaxie.

Ipoteza toxică consideră că exotoxinele streptococice eliberate în circulaţie ar avea efect cardiotoxic, dar, deşi experimental provoacă leziuni cardiace exsudative şi necrotice, nu pot produce noduli granulomatoşi Aschoff.

Ipoteza imunologică (sugerată de perioada de latenţa dintre apariţia anginei şi apariţia manifestărilor cardio-articulare) consideră că, în condiţiile unei predispoziţii genetice, antigenii streptococici generează apariţia de Ac specifici responsabili de apariţia leziunilor miocardice datorită reacţiilor imune încrucişate între componentele streptococice şi cele miocardice:

- *proteina M* asociată se găseşte în:
  - membrana protoplastică streptococică
  - membrana sarcolemei miocardice;
- *polizaharidul C* este format din fracţiuni prezente în:
  - membrana celulară streptococică
  - glicoproteinele din endocardul valvular, lichidul sinovial şi cartilaje.

Rolul reacţiilor imune încrucişate

Apar şi Ac anti-miocardici care nu reacţionează încrucişat cu Ag streptococici, ci s-ar produce prin lezarea componentelor miocardice; aceşti Ac anti-miocardici, prezenţi la 80% din cazurile de cardită, vor fi regăsiţi în complexele Ag-Ac-C la nivelul leziunilor reumatice miocardice exsudativ-necrotice, dar nu şi în granuloame (după unii autori ei ar reprezenta rezultatul şi nu cauza apariţiei şi întreţinerii leziunilor miocardice).

Rolul mecanismului autoimun

Leziunile granulomatoase endomiocardice (nodulii Aschoff) s-ar produce prin mecanisme imune celulare (LyT sensibili-

Scanned with OKEN Scanner

zate cu Ag streptococici ar avea efecte citotoxice asupra miofibrilelor cardiace).

Concluzii:

1º leziunile exsudative şi necrotice se produc prin mecanisme umorale anticorpice
- tip II (citotoxic prin auto-Ac care reacţionează încrucişat)
- tip III (prin CIC şi exces de Ag);

2º leziunile granulomatoase se produc prin mecanisme imune mediate celular – tip IV (hipersensibilizare întîrziată) consecutiv acţiunii citotoxice a LyT sensibilizate.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

Anamnestic: precesiunea unei infecţii streptococice, eventual în context epidemic – angină streptococică (cu cca 14 zile în urmă) sau scarlatină (cu cca 21 de zile în urmă).

Clinic:

- febră;
- poliartrită (fugace, fluxionară, afectînd articulaţiile mari şi mobile, prezentă în 66-85% din cazuri);
- cardită (prezentă în 40-55% din cazuri):
  - pericardită (sero-fibrinoasă, cu lichid în cantitate mică, nu lasă sechele)
  - miocardită (interstiţială, prezentă în orice atingere cardiacă)
  - endocardită (afectează de obicei valvulele cordului stîng – mai frecvent mitrala);
- coree minor (Sydenham) – doar în 8-20% din cazuri;
- eritem marginat | rarisime (0,5-4%)
- nodozităţi Meynet | rarisime (0,5-4%)

N.B. Diagnosticul de miocardită se afirmă prin constatarea apariţiei unor semne care atestă alterarea funcţiilor fundamentale ale miocardului:
- ◊ cronotropismul → tahicardie discordantă cu febra;
- ◊ dromotropismul → tulburări de conducere a-v;
- ◊ batmotropismul → tulburări de excitabilitate (de obicei EsV);
- ◊ inotropismul → reducerea FEj şi a vitezei de scurtare a fibrelor circumferenţiale;
- ◊ tonotropismul → apariţia de sufluri sistolice de regurgitare (miogene), zgomot de galop (alterarea complianţei), cardiomegalie.

Criteriile clinice Stollerman: cardita poate fi afirmată în prezenţa a mn. 1 criteriu din următoarele:
1. sufluri organice nou apărute;
2. cardiomegalie;
3. insuficienţă cardiacă;
4. frecătură sau/şi exsudat pericardic.

Paraclinic:

- ECG: BAV (de obicei gr. I, mai rar gr. II, excepţional gr. III), de regulă sensibil la atropină şi pasager;
- VSH foarte accelerată (cca 100 mm/h);
- leucocitoză moderată (9.000-10.000/mm³);
- anemie moderată, normocromă, normocitară;
- hiperfibrinogenemie (> 500 mg/dl);
- hiper-α_2-globulinemie;
- proteină C reactivă crescută;
- ASLO > 800 UI (prezent doar în 80% din cazuri; creşte şi se normalizează tardiv, avînd valoare anamnestică);
- streptozyme-testul (concentrat antigenic streptococic) poate evidenţia (prin hemaglutinare pe lamă) şi alţi Ac anti-streptococici (anti-streptokinaza, anti-hialuronidaza, anti-proteina M, anti-dezoxiribonucleaza-B, anti-ribonucleaza);
- echo 2D + Doppler permite atestarea atingerii valvulare (esenţială pentru prognostic) prin evidenţierea fluxurilor de regurgitare nedecelabile clinic, vizualizarea alterărilor structurale ale valvelor (ex.: noduli), dar şi excluderea altor cauze de regurgitare (ex.: prolapsul de valvă mitrală, bicuspidia valvelor aortice), toate acestea pledînd în favoarea includerii modificărilor echografice în criteriile diagnostice; *utilitate:*
  - ♦ identificarea sau atestarea atingerii cardiace în faza acută prin:
    - aprecierea dimensiunilor cordului (cardiomegalia)
    - depistarea lichidului pericardic (pericardita)
    - evidenţierea fluxurilor patologice (valvulita)
    - cuantificarea alterării contractilităţii miocardice
  - ♦ supravegherea dinamicii atingerii cardiace ulterior, în cursul profilaxiei secundare.

1.2. Confirmarea diagnosticului

Subliniem importanţa *criteriilor Jones*, verificate de 40 de ani de practică şi adoptate de OMS (*Tabelul 15.1*).

MAJORE	MINORE
poliartrită	artralgii
cardită	febră
coree minor	AP de RAA
eritem marginat	VSH accelerată
noduli subcutanaţi Meynet	proteina C reactivă ↑
	leucocitoză
	interval PR alungit (ECG)

Tabelul 15.1
Criteriile Jones actualizate (1984)

Prezenţa a minimum **2 criterii majore** sau **1 criteriu major + 2 criterii minore** constituie indicii de înaltă probabilitate de RAA în cazul prezenţei *semnelor de infecţie poststreptococică recentă*:
- istoric recent atestat de angină streptococică sau scarlatină;
- evidenţierea streptococului beta-hemolitic în exsudatul faringian;

Scanned with OKEN Scanner

– ASLO > 800 UI sau streptozyme-test (+).

N.B. Dificultăţi deosebite de diagnostic prezintă RAA abarticular.

2. DIAGNOSTICUL DE SEVERITATE

2.1. Forma articulară ± cardită (dar fără cardiomegalie sau/şi insuficienţă cardiacă)

2.2. Forma cu cardită şi cardiomegalie sau/şi insuficienţă cardiacă ± fenomene articulare

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

3.1. Endocardita infecţioasă de obicei prezintă:

- atingere mono- sau pauciarticulară;
- febră de tip septic sau subfebrilitate;
- leziuni valvulare (sufluri);
- splenomegalie;
- fenomene cutanate (peteşii liniare subunghiale, panariţii);
- hematurie;
- hemoculturi (+).

3.2. Artrita infecţioasă (de obicei gonococică, mai rar stafilococică, streptococică, pneumococică):

- monoartrită stabilă (dar posibil şi poliartrită sau poliartralgii);
- tenosinovită;
- pustule la nivelul extremităţilor;
- peteşii izolate;
- secreţie uretrală.

3.3. Lupusul eritematos sistemic

- vespertillo (eritem nazo-genian);
- atingeri pluriviscerale (inclusiv endocardică!);
- artralgii (fără fenomene inflamatorii articulare patente);
- leucopenie;
- celule lupice;
- anticorpi antinucleari.

3.4. Poliartrita reumatoidă

- prindere simetrică a articulaţiilor mici;
- alterări articulare radiologice;
- factor reumatoid prezent (Latex, Waaler-Rose).

3.5. Sarcoidoza

- hipertrofia ganglionilor periferici;
- leziuni hepatice, splenice, pulmonare.

3.6. Hepatita virală cu debut pseudoreumatismal

- Ag HBs prezent în sînge;
- transaminaze crescute ± hiperbilirubinemie.

3.7. Boala Behçet

- aftoză (bucală, genitală, anală);
- leziuni cutanate;
- leziuni oculare (irită, coroidită);
- episoade disenteriforme.

3.8. Sdr. Fiessinger-Leroy-Reiter (artrită + uretrită negonococică)

3.9. Reumatismul psoriazic (psoriazisul precedă poliartrita)

3.10. Spondilartrita ankilopoietică (Ag HLA-B27 prezent)

3.11. Guta

3.12. Miocardita virală | cu RAA abarticular

3.13. Pericardita virală

3.14. Poliartrita cronică juvenilă

3.15. Hemopatiile maligne cu manifestări articulare

PROFILAXIE

1. PROFILAXIA PRIMARĂ

Impune detectarea şi tratamentul energic al anginelor streptococice la întreaga populaţie (în special grupa de vîrstă 3-21 ani) cu dublu scop:

- prevenirea primului puseu de RAA;
- stoparea extinderii infecţiei la alte persoane.

Diagnosticul anginei streptococice se bazează pe:

- *aspectul clinic:* angină eritematoasă sau eritemato-pultacee (de fapt cea mai frecventă cauză de angină) + adenopatie satelită latero-cervicală;
- *evidenţierea streptococului hemolitic în exsudatul faringian* (există truse care permit diagnosticul bacteriologic în 10' prin detecţia antigenelor din frotiu).

Tratamentul anginei streptococice se face cu:

° PENICILINĂ V (Fenoximetilpenicilina) 1.600.000 UI/zi × 10 zile (1 cp = 200.000 UI = 125 mg), administrată cu 30' înainte de masă (pe nemîncate) sau

° PENICILINĂ G 1.000.000 UI/zi × 10 zile sau

° BENZATIN-PENICILINĂ 1.200.000 UI (injecţie unică i.m.) sau

° ERITROMICINA PROPIONAT 10 mg/kgc × 3/zi × 10 zile p.o. în caz de alergie la penicilină (Clindamicina 300 mg × 2/zi i.v. poate fi de asemenea folosită în acest caz).

2. PROFILAXIA SECUNDARĂ

Profilaxia recidivei RAA impune obligatoriu:

1) Asanarea focarelor de infecţie cu antibiotice

° BENZATIN-PENICILINĂ 1.200.000 UI o unică injecţie/lună în ţările dezvoltate (2/lună în ţările lumii a treia), pînă la vîrsta de 25 de ani la copii şi 30 de ani la adulţi;

Scanned with OKEN Scanner

° PENICILINA V 125-250 mg × 2/zi, deşi preferată pentru comoditatea administrării, este mai puţin eficientă.

În caz de alergie la peniciline, se pot administra:

° SULFADIAZINĂ 1 g/zi (1 cp = 500 mg), priză unică sau

° ERITROMICINĂ 250 mg × 2/zi.

Atenţie! Riscul recurenţei în administrările per os este de 25 de ori mai mare decît în cele i.m.!

2) Asanarea chirurgicală a focarelor de infecţie – se face sub protecţie de antibiotice.

TRATAMENT

Conduita recomandată de Strasser şi adoptată de OMS – 1981 este următoarea:

1. REGIMUL IGIENO-DIETETIC

A) Formele cu artrită ± cardită (dar fără cardiomegalie) necesită repaus la pat timp de 3 săptămîni, în condiţii de spitalizare (pentru a sesiza apariţia carditei şi a-i supraveghea evoluţia).

B) Formele cu cardită şi cardiomegalie sau/şi insuficienţă cardiacă impun repaus la pat, supravegheat pînă la compensare (dar nu mai puţin de 4-6 săptămîni) şi dietă hiposodată (justificată de prezenţa insuficienţei cardiace şi de corticoterapie).

2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Sterilizarea focarului infecţios este *obligatorie*, deşi streptococul beta-hemolitic de multe ori nu mai poate fi pus în evidenţă în exsudatul faringian:

° PENICILINĂ G 1.000.000 UI/zi × 10 zile sau

° BENZATIN-PENICILINĂ 1.200.000 UI, injecţie unică i.m., urmată de profilaxie secundară.

3. TRATAMENTUL PATOGENIC

Se iniţiază *după* conturarea şi atestarea diagnosticului (altfel maschează tabloul clinic, pretînd la confuzii). Deşi ameliorează starea generală, ar putea prelungi cursul bolii!

Tratamentul antiinflamator se realizează prin salicilo-terapie sau/şi corticoterapie:

a) Formele cu artrită ± cardită (fără cardiomegalie)

° ACID ACETIL-SALICILIC

Mod de administrare: 100 mg/kgc/zi (fracţionat în 4-6 doze/zi, postprandial) timp de 2 săptămîni, pînă ce bolnavul devine afebril şi asimptomatic; ulterior, se scade la 75 mg/kgc/zi × 4-6 săptămîni pînă la normalizarea biologică; se preferă formele tamponate, efervescente sau enterosolubile.

Efecte secundare:

- erupţii alergice;
- pirozis, greaţă, vărsături, regurgitaţii acide;
- microhemoragii digestive → hematemeză → melenă;
- "beţia salicilică" (numai la doze mari).

Contraindicaţii:

- gastrită hiperacidă, ulcer, hernie hiatală;
- diateze hemoragice;
- insuficienţă hepatică;
- insuficienţă renală.

b) Formele cu cardiomegalie ± decompensare

° PREDNISON 2 mg/kgc/zi × mn. 2 săptămîni, pînă cînd VSH scade la 30 mm/h, cu sevraj în doze regresive (5 mg la 3 zile) pentru a evita rebound-ul; ar scădea edemul interstiţial miocardic şi ar limita lezarea cordului; eficienţa este cvasipatognomonică; administrarea în cură alternativă (dublul dozei la 2 zile), ca şi asocierea cu Aspirina, ar preveni rebound-ul.

° ACID ACETILSALICILIC 75 mg/kgcorp/zi, introdus după 2 săptămîni de corticoterapie şi continuat timp de cca 6 săptămîni (încă 4 săpt. după stoparea prednisonului).

În caz de rebound, care survine de obicei la 3-5 săptămîni de la sevraj (după 5 săptămîni se afirmă recurenţa), este recomandabil a nu se relua tratamentul dacă fenomenele sunt discrete! În caz contrar, se reinstituie corticoterapia, folosind triplul ultimei doze.

N.B. Rebound-ul se manifestă prin febră, poliartralgii/poliartrită, creşterea VSH şi a proteinei C reactive, apariţia de sufluri, pericardită sau decompensare cardiacă.

4. TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

4.1. Insuficienţa cardiacă poate ceda, dacă este tratată precoce, la repaus + dietă hiposodată + corticoterapie; în caz contrar, se asociază tratament vasodilatator ± digitalo-diuretic (în doze prudente, miocardul fiind hiperexcitabil).

4.2. Coreea Sydenham (forme grave, invalidante) beneficiază de psihoterapie, sedative, anticonvulsivante (Carbamazepină, Valproat) şi neuroleptice (Haloperidol):

° CLORPROMAZINĂ 50 mg, crescînd doza cu 12,5 mg la fiecare 6-8h pînă la controlul crizei (mx. 300 mg/24h), apoi dozele se reduc progresiv;

° HALOPERIDOL 1-3 mg/zi (mx. 6 mg/zi în caz de persistenţă a simptomelor).

N.B. Corticoterapia ar fi ineficientă.

4.3. Aritmiile cedează de regulă la corticoterapie, rareori impunînd medicaţie antiaritmică.

5. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

În caz de eşec al tratamentului medical, corecţia valvulară chirurgicală poate fi salvatoare (nu mai este contraindicată în puseu).

Scanned with OKEN Scanner

16. VALVULOPATIILE INIMII STÎNGI

A. STENOZA MITRALĂ

DEFINIŢIE: cardiopatie valvulară caracterizată prin strîmtorarea orificiului mitral (aria normală = 4-6 cm^2) şi jenarea umplerii diastolice a ventriculului stîng.

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

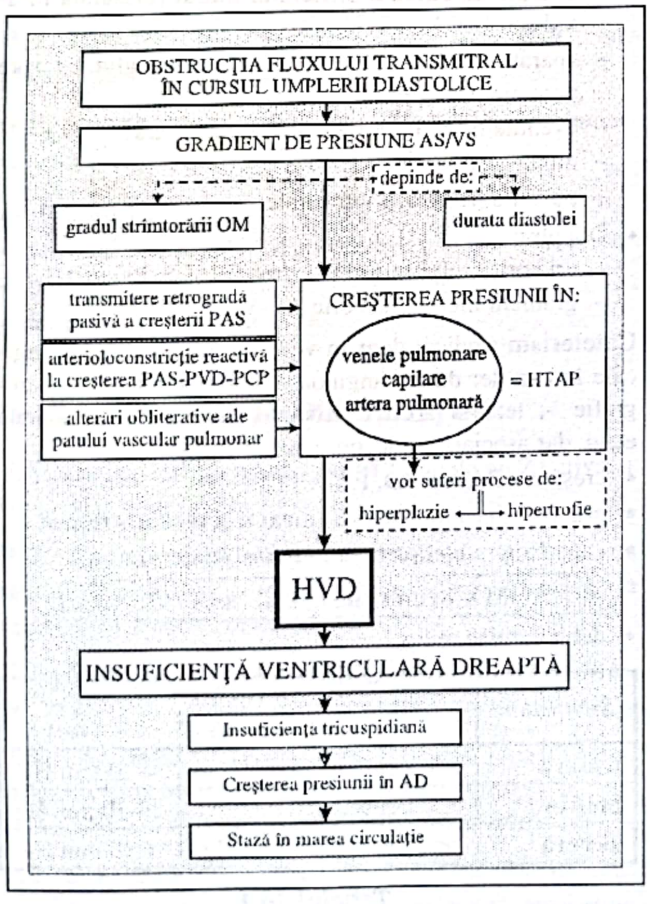


Figura 16.1
Consecinţele fiziopatologice ale stenozei mitrale

RAPEL ANATOMO-PATOLOGIC

Inflamaţia reumatismală endocardică produce cicatrizarea şi scurtarea cordajelor şi cuspelor, precum şi fuziuni comisurale, cu transformarea consecutivă a aparatului valvular într-o pîlnie, fie rigidă (calcificată), fie încă suplă, cu bombare convexă diastolică ("în dom") spre ventriculul stîng (generînd clacmentul de deschidere – CDM) şi mişcare inversă în sistolă, la închidere (producînd accentuarea zgomotului I). Staza consecutivă dilatării atriului stîng şi fibrilaţiei atriale, precum şi leziunile reumatismale endocardice favorizează formarea trombilor (în special la nivelul urechiuşei). Patul vascular pulmonar suferă modificări obliterative (hipertrofie/hiperplazie); hipertrofia ventriculului drept (ca urmare a HTAP) este urmată de dilataţia VD şi a AD consecutiv decompensării.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA EXISTENŢEI STENOZEI

Diagnosticarea stenozării se face în 3 situaţii:

1° stenoza latentă (asimptomatică) este descoperită fortuit sau cu ocazia unor examinări sistematice (în şcoli, la recrutare, la angajare, la contractarea unei asigurări);

2° stenoza manifestă determină prezentare la medic pentru dispnee de efort, palpitaţii, jenă precordială, microhemoptizii; examenul clinic va decela la apex uruitură diastolică şi ritm în trei timpi (prin prezenţa CDM);

3° stenoza relevată direct prin complicaţii (EPA, tahiaritmii, embolii etc.).

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

- 99% – RAA (sechelă a endocarditei recurente)!
- excepţional:
  - malformaţie congenitală;
  - mixom atrial;

Scanned with OKEN Scanner

- vegetații conopidiforme;
- trombus atrial obliterant;
- boală Hurler.

3. DIAGNOSTICUL DE EVOLUTIVITATE

(al procesului reumatismal)

Clinic:

- poliartrită fluxionară;
- modificări auscultatorii (asurziri ale zgomotelor inimii, asurziri ale suflurilor);

ECG: tulburări de ritm sau/și de conducere.

Biologic: *v. RAA.*

4. DIAGNOSTICUL DE SEVERITATE

4.1. Stenoza largă (> 1,5 cm²)

Clinic:

- subiectiv discret (dispnee la eforturi mari);
- auscultație modestă.

ECG, Rx, cateterism: aproape normal.

Echo: deschidere "în dom" a valvelor mitrale în diastolă.

4.2. Stenoza strînsă

Clinic:

- dispnee de efort, cu accese paroxistice (pînă la EPA) dacă stenoza nu se însoțește fie cu AS gigant (funcționînd ca rezervor de prea-plin), fie de decompensare VD cu regurgitare tricuspidiană;
- tuse cardiacă;
- junghi interscapulovertebral ± disfonie și disfagie (provocate de compresiunea exercitată de AS dilatat asupra structurilor mediastinale);
- hemoptizii de efort;
- auscultație tipică: zgomot I întărit, uruitură diastolică cu întărire presistolică (în absența FbA), CDM; calcificarea aparatului valvular poate însă amortiza vibrațiile = stenoză "mută";
- semn Harzer (HVD);
- semne de HTAP:
  - pulsație parasternală în spațiul III-IV i.c. stîng;
  - Z_2 accentuat sau/și clivat
  - suflu de ejecție
  - clic de ejecție

  } în focarul pulmonarei
  - suflu diastolic Graham-Steel (insuficiență pulmonară funcțională în HTAP mari).

ECG: P mitral (suprasolicitare AS) sau FbA ± HVD.

FCG:

- interval Q-Im > 70 ms;
- interval IIa-CDM < 80 ms;
- indice Wells [(Q-Im) - (IIa-CDM)] > –10 ms.

Rx:

- semne de dilatație a AS:
  - bombarea arcului mijlociu stîng
  - orizontalizarea bronhiei principale stîngi cu deschiderea unghiului de bifurcație a traheei
  - dublu contur, aspect de "feston" sau dublu contur inversat (pe versantul drept, în funcție de gradul dilatării AS)
  - pensarea spațiului retrocardiac superior (examen baritat esofagian de profil sau OAD);
- semne ale alterării circulației pulmonare:
  - dilatarea AP (ramul drept) > 15 mm;
  - stază hilară ± linii Kerley (cînd PAP > 20 mm Hg);
  - dilatarea venelor lobilor superiori (aspect de "coarne de cerb" – liniile Syla).

Echo:

- M mode:
  - îngroșarea valvelor mitrale
  - mișcare anterioară diastolică a valvei mitrale posterioare (VMP) – *semn patognomonic* – ceea ce face ca cele două valve să se deplaseze anterior paralel în diastolă
  - reducerea amplitudinii de deschidere a valvelor în diastolă
  - scăderea velocității deschiderii valvei mitrale anterioare (VMA) – panta E-F < 15 mm/s
  - dilatarea AD și VD;
- 2D mode:
  - îngroșare valvulară cu deschidere în "dom" (semn patognomonic)
  - aria planimetrică a orificiului mitral (măsurată în axul scurt) < 1 cm²
  - aparat subvalvular îngroșat, retractat, aglutinat spre peretele posterior al VS
  - eventuale calcificări ale aparatului mitral
  - dilatarea AS, AP, VD
  - posibile tromboze intratriale;
- Doppler:
  - aria orificiului mitral < 1 cm² (PHT > 200 ms)
  - gradient mediu diastolic AS-VS > 12 mm Hg.

Cateterism (indicat doar în vederea intervenției chirurgicale în caz de: dureri anginoase – impunînd și coronarografie –, leziuni aortice asociate sau stenoză moderată echo, dar asociată cu decompensare cardiacă):

- creșterea PAP, PVD, PAD, PCP;
- gradient diastolic AS-VS (maxim și mediu) crescut;
- *calcul suprafeței orificiului mitral* (după Gorlin):

$$\text{AOM} = \text{debit transmitral (ml/s)}/37{,}7\sqrt{\Delta p}$$

- debit cardiac redus.

Severitate	AOM	PAS (PCP) în repaus	PAS (PCP) la efort
ușoară	> 1,5 cm²		< 20 mm Hg
medie	1,4-1 cm²		20-30 mm Hg
severă	< 1 cm²	20 mm Hg	> 30 mm Hg

Tabelul 16.1
Severitatea SM apreciată echo + cateterism (după Apetrei)

Scanned with OKEN Scanner

5. DIAGNOSTICUL VALVULOPATIILOR ASOCIATE

- insuficienţă mitrală (= boală mitrală);
- insuficienţă aortică;
- stenoză aortică;
- stenoză tricuspidiană;
- insuficienţă tricuspidiană.

6. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

6.1. Hemoptiziile – pun probleme terapeutice deosebite deoarece pot fi provocate fie de ruptura anastomozelor (dilatate anevrismal) dintre circulaţia pulmonară şi cea bronşică, fie de embolii cu infarct pulmonar consecutiv.

6.2. Aritmiile – EsA, FbA (40-50% din cazuri), FIA.

6.3. Trombozele atriale – marile tromboze obliterante (tind să obstrueze orificiul mitral), micile tromboze embolizante (în teritoriul sistemic).

6.4. Emboliile pulmonare sunt originare din AD sau de la nivelul TVP, dar, excepţional, pot proveni chiar din AS (prin DSA asociat).

6.5. Endocardita infecţioasă subacută

6.6. Edemul pulmonar acut

6.7. Insuficienţa ventriculară dreaptă (complicaţie sau etapă evolutivă?)

6.8. Bronşita cronică recidivantă (bronhopneumopatia cronică a mitralilor)

La femei:

- tulburări menstruale (oligomenoree);
- tulburări la ovulaţie (hemoptizii, EPA);
- accidente gravido-cardiace.

7. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

7.1. Defectul septal atrial (ambele au Z2 clivat + bombarea arcului mijlociu stîng).

7.2. Pericardita constrictivă (de asemenea cu ritm în 3 timpi datorită vibrantei pericardice şi tendinţă la insuficienţă cardiacă dreaptă).

7.3. Mixomul atrial stîng (poate prezenta uruitură diastolică + embolii sistemice, dar Echo tranşează).

7.4. Stenoza mitrală funcţională (Austin-Flint, în insuficienţa aortică severă, prin împingerea valvei mitrale anterioare de către fluxul de regurgitare aortică).

7.5. Stenoza tricuspidiană (adesea asociată, uruitura se accentuează în inspir, "pulmon curat", atriu stîng de dimensiuni normale, jugulare turgescente).

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL MEDICAL

Constituia odinioară unica măsură terapeutică, astăzi însă se consideră că, atît timp cît stenoza este asimptomatică, tratamentul ar fi inutil, iar, cînd devine simptomatică, se impune intervenţia chirurgicală.

1.1. Stenoza mitrală largă, bine tolerată hemodinamic (clasa I NYHA), necesită:

- evitarea eforturilor fizice mari + eventuală reorientare socio-profesională;
- dietă cu reducerea sării, eventual diuretice;
- profilaxia secundară a RAA;
- profilaxia grefei bacteriene (*v. EBSA*);
- CONTROL CARDIOLOGIC BIANUAL.

1.2. Stenoza mitrală strînsă (cl. III-IV NYHA), în afara unui regim de cruţare şi mai restrictiv şi a acelorași măsuri profilactice, impune, în plus, *tratamentul complicaţiilor:*

1.2.1. Tahicardia sinusală este sensibilă la betablocante (deoarece bradicardizarea scade gradientul AS/VS, deci scade staza pulmonară):

° PROPRANOLOL 60-80 mg/zi sau
° ATENOLOL 25-50 mg/zi sau
° SOTALOL 40 mg/12h sau
° VERAPAMIL 40 mg × 3/zi.

Contraindicaţii:

– insuficienţă ventriculară dreaptă;
– accese bronhospastice asociate (în cadrul bronhopneumopatiei mitrale) – numai pentru betablocante.

În aceste situaţii se poate recurge la DIGOXIN care este util bradicardizării prin alungirea diastolei (creşte umplerea diastolică, deci creşte debitul cardiac).

1.2.2. Staza pulmonară cedează la diuretice (Furosemid, Hidroclorotiazidă); se evită însă diureza brutală care, prin hemoconcentraţie, favorizează accidentele tromboembolice.

1.2.3. Hemoptiziile impun repaus + antitusive + diuretice (se vor evita hemostaticele, deoarece hemoptiziile pot fi cauzate şi de un infarct pulmonar!).

1.2.4. EPA beneficiază de tratamentul clasic, însă se vor evita cardiotonicele (sunt inutile: ineficiente asupra miocardului atrial, iar miocardul ventricular stîng nici nu este solicitat); acestea ar fi chiar nocive în caz de insuficienţă ventriculară dreaptă (întărind contractilitatea VD, cresc cantitatea de sînge ejectat în circulaţia pulmonară, amplificînd deci încărcarea pulmonului şi precipitînd EPA).

1.2.5. Aritmiile

1.2.5.1. EsA au semnificaţie atunci cînd sunt numeroase

Scanned with OKEN Scanner

(anunţă instalarea FbA); sunt utile:
° CHINIDINA;
° VERAPAMILUL;
° PROPAFENONA.

1.2.5.2. **FbA paroxistică** necesită DIGOXIN (pentru a reduce frecvenţa ventriculară) + anticoagulante (HEPARINĂ, ACENOCUMAROL); în caz de rezistenţă, se poate asocia şi PROPRANOLOL.

1.2.5.3. **FbA cronică** impune tratament bine diferenţiat:

- *Conversie electrică* sau *chimică* în ritm sinusal (conversia chimică se face cu CHINIDINĂ în doză progresivă (150 mg × 4/zi → mx. 500 mg × 4/zi), alt antiaritmic din aceeaşi clasă (DISOPIRAMIDĂ, PROPAFENONĂ, FLECAINIDĂ), AMIODARONĂ, SOTALOL sau IBUTILIDĂ.

  Indicaţii:
  - FbA recentă (de preferinţă sub 1 an);
  - cînd operaţia nu poate fi efectuată;
  - cînd FbA persistă postoperator;
  - cînd FbA apare postoperator.

  Contraindicaţii:
  - AS mult dilatat (> 50 mm echografic);
  - insuficienţă cardiacă dreaptă manifestă;
  - accese tahiaritmice recurente, invalidante;
  - FbA cu alură ventriculară convenabilă.

  Precauţii:
  - întreruperea digitalizării cu mn. 3 zile înainte pentru Digoxin şi mn. 7 zile înainte pentru Digitalină;
  - pregătire cu anticoagulante timp de mn. 2 săptămîni (pentru a exclude existenţa trombilor intraatriali recenţi care pot produce embolii de regularizare);
  - corectarea eventualei hipokaliemii (pentru a preveni posibile aritmii ventriculare);
  - tratament de consolidare postconversie cu CHINIDINĂ 800 mg/zi ± PROPRANOLOL 60 mg/zi (în caz de tahicardie reziduală);
  - anticoagulante/antiagregante mn. 4 săptămîni postelectroconversie.

- *Digitalizare cronică* sau *betablocante*

  Scop: bradicardizare → ameliorare hemodinamică.

  Indicaţii:
  - eşecul cardioversiei;
  - contraindicaţiile cardioversiei.

1.2.6. Complicaţiile tromboembolice

Profilactic (în caz de: HTAP, insuficienţă cardiacă, FbA, AS > 45 mm, embolie în antecedente, trombi în AS, contrast spontan echo în AS), se recomandă administrare cronică de ACENOCUMAROL (ajustînd doza pentru a menţine indicele Quick = 25-35%) sau/şi ASPIRINĂ în caz de contraindicaţii sau imposibilitate de a controla TP (deşi eficienţa nu este încă cert atestată).

Curativ, se recurge, după caz, la trombolitice/anticoagulante (HEPARINĂ → ACENOCUMAROL mn. 1 an după accident), embolectomie (cînd embolul este accesibil), rezecţie de ansă (în infarctul mezenteric).

Profilaxia secundară constă în tratamentul chirurgical al stenozei (indiferent de stadiu!).

1.2.7. **Insuficienţa cardiacă dreaptă** poate fi ameliorată prin tratament digitalo-diuretic (optim, prin corecţia chirurgicală a stenozei).

2. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Indicaţii:

- stenoză mitrală simptomatică (clasa III-IV NYHA, cu AOM sub 1,5 cm^2 sau sub 1 cm^2/m^2 suprafaţă corporală) ± complicată cu hemoptizii de efort, EPA repetate (cînd AS este mic şi VD compensat = urgenţă relativă), FbA, embolii.

Contraindicaţii:

- absolută: insuficienţa cardiacă ireductibilă;
- de ordin general: insuficienţa hepatică sau renală gravă;
- relative:
  - temporare: EBSA, puseu de RAA (ambele doar în cazul în care alterarea hemodinamică nu implică risc vital, altfel se intervine "la cald")
  - vîrsta peste 60 de ani (necesită în prealabil coronarografie de control pentru un eventual by-bass aorto-coronarian asociat).

Metode:

2.1. Comisurotomia pe cord închis (Bayley-1948)

Tehnică:

- fracturare digitală transatrială sau
- cu ajutorul unui dilatator transventricular.

Indicaţii: cazuri cu valve suple, necalcificate, cu cordaje nescurtate şi fără tromboză atrială.

Riscuri: rupturi de valvă, cu regurgitare severă.

Rezultate:

- mortalitate perioperatorie = 1,5%;
- regurgitare severă = 0,3%;
- restenozare = 10% la 5 ani, 60% la 10 ani;
- supravieţuire la 18 ani = 90%.

2.2. Comisurotomia pe cord deschis

este mai precisă ("la vedere"), însă necesită oprire cardiacă (cardioplegie) şi circulaţie extraporeală (by-pass cardiopulmonar); realizează o procedură reconstructivă.

Avantaje:

- control vizual;
- îndepărtarea trombilor atriali;
- separarea cordajelor şi muşchilor papilari fuzionaţi;
- debridarea calcificărilor valvulare;
- anuloplastie în caz de insuficienţă mitrală asociată.

Rezultate:

- supravieţuire la 10 ani = 95%;
- necesitatea reintervenţiei = 1,7%/an.

Scanned with OKEN Scanner

2.3. Valvele biologice

Tipuri:
- xenografe de:
  - porcine:
    - tip Hancock (pe schelet de dacron)
    - tip Carpentier-Edwards (pe schelet de teflon)
  - bovine: tip Ionescu-Shiley (din pericard);
- homografe;
- autografe.

Avantaje:
- nu dau tromboemboli, deci nu necesită anticoagulante;
- flux valvular fiziologic, central → rezistență mică la flux;
- nu produc hemoliză.

Dezavantaje:
- dificil de recoltat, confecționat, sterilizat, conservat și inserat;
- rezistență mecanică modestă;
- tendință la endocardită fibroasă și calcificare.

Indicații:
- femei tinere, fertile (anticoagulantele – obligatorii pentru protezele mecanice – au risc hemoragic și teratogen);
- vîrstnici (risc de AVC hemoragice amplificat de folosirea anticoagulantelor);
- afecțiuni asociate cu risc hemoragic (ulcer, coagulopatii etc.);
- tratament anticoagulant dificil de controlat.

2.4. Protezele valvulare (valve artificiale confecționate din metal + dacron + pirolit carbon)

Tipuri:
- cu bilă (tip Starr-Edwards);
- cu disc (tip Bjork-Shiley);
- cu disc pivotant (tip Lillehei-Kaster);
- cu două hemidiscuri pivotante pe ax diametral (tip St. Jude).

Avantaje:
- rezistente (durabilitate în exploatare);
- accesibile în orice cantitate.

Dezavantaje:
- sunt trombogene (necesită anticoagulante toată viața);
- dau regurgitare asociată;
- sunt deformabile;
- dau hemoliză;
- deformează fluxul transvalvular.

Indicații:
- endocardită infecțioasă;
- reintervenții pentru reînlocuire;
- HTA;
- copii și tineri (durată de exploatare lungă).

N.B. Înlocuirea valvulară, indiferent de tipul valvei utilizate, constituie o metodă paliativă (consecințele asupra miocardului, coronarelor și pulmonului putînd fi ireversibile, iar evoluția bolii continuă), dar utilă deoarece ameliorează net calitatea vieții și prelungește durata acesteia.

3. VALVULOPLASTIA PERCUTANĂ TRANSLUMINALĂ (VPTL)

Cardiologia intervențională – tehnică aflată la limita dintre metodele medicale și cele chirurgicale – cîștigă din ce în ce mai mult teren: "It is time we, in cardiology, separate the doers from the thinkers" (Patton). VPTL constituie de fapt o alternativă modernă, mult mai comodă pentru pacient, la comisurotomia pe cord închis.

Tehnică: se introduce percutan un cateter prevăzut cu un balonaș gonflabil, pe cale venoasă, pînă în AD → transseptal → AS, după care se poziționează transvalvular porțiunea prevăzută cu balonaș; apoi se umflă balonașul sub control radiologic cu substanță de contrast, pînă la dispariția indentației mitrale.

Indicații:
- tineri cu valve suple, necalcificate;
- vîrstnici cu contraindicații pentru chirurgia generală;
- persoane care refuză intervenția chirurgicală.

Contraindicații:
- tromboza AS;
- insuficiența mitrală importantă asociată (boală mitrală cu predominanța insuficienței);
- aparat subvalvular puternic remaniat și calcificat.

Avantaj: mortalitate < 1% (față de 1-2% la comisurotomie și 2-7% la protezare).

Riscuri:
- insuficiență mitrală + alte complicații (hemopericard, embolii mobilizate din trombii intraatriali) în cca 5% din cazuri (impun intervenții chirurgicale, deci necesită echipă chirurgicală de rezervă!);
- șunt minor (DSA restant).

N.B. Stenoza moderată (clasa II NYHA) necesită o conduită nuanțată, urmînd a fi tratată fie ca stenoza largă (clasa I NYHA), fie ca stenoza severă (clasa III-IV NYHA). Decizia se va lua în funcție de mărimea orificiului mitral, gradul afectării calității vieții, riscul operator și eventualele complicații (în special embolice).

B. INSUFICIENȚA MITRALĂ

DEFINIȚIE: cardiopatie valvulară caracterizată prin refluare sistolică anormală de sînge din VS în AS.

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Închiderea imperfectă a valvelor mitrale în cursul sistolei ventriculare determină regurgitare VS → AS a cărei gravitate depinde de 4 factori:
- mărimea orificiului regurgitant;

Scanned with OKEN Scanner

- debutul acut sau insidios;
- debitul VS;
- raportul dintre PVS, PAo şi PAS.

Creşterea PAS induce creşterea presiunii în venele pulmonare şi în capilarele pulmonare. Mărimea regurgitării mitrale determină gradul suprasolicitării de volum a AS şi VS → HVS de tip excentric, prin creşterea volumului de umplere terminal-diastolic (afluxul de la VD + volumul regurgitat).

Spre deosebire de IM reumatismală, care se însoţeşte de obicei de un miocard ventricular stâng neafectat, IM din CIC poate asocia:

1. dilataţia miogenă a musculaturii circumferenţiale perianulare şi
2. alterarea miocardului ventricular (ischemiat).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. DIAGNOSTICUL DE EXISTENŢĂ A REGURGITĂRII

Comportă 3 situaţii:

1° insuficienţă mitrală latentă, descoperită fortuit sau prin depistare sistematică;

2° insuficienţă mitrală relevată direct prin complicaţii (aritmii, EPA, accidente embolice);

3° insuficienţă mitrală manifestă cu tabloul clasic:

- *subiectiv:* jenă precordială, palpitaţii, dispnee de efort;
- *obiectiv:* suflu holosistolic apical cu iradiere în axilă şi interscapulovertebral, asociat cu freamăt ± zgomot III.

2. DIAGNOSTICUL ETIOPATOGENIC

1) **RAA** (40-50% din cazuri) – scurtări, deformări, retracţii şi fuzionări de cordaje + deformări şi rigidizări ale cuspelor ± calcificarea aparatului valvular şi subvalvular.

2) **Cardiopatie ischemică cronică** (fibroză → disfuncţie de muşchi papilari) sau **IMA** (rupturi de muşchi papilari, valve şi cordaje → instalare acută a infarctului, cu posibil EPA) – 15-20% din cazuri.

3) **Endocardită bacteriană** (15-20% din cazuri) – rupturi de valve şi cordaje, fenestraţie valvulară.

4) **Prolaps de valvulă mitrală** (congenitală, degenerescenţă mixomatoasă), eventual cu rupturi de cordaje.

5) **Boli congenitale:**
   a) ale ţesutului conjunctiv (sdr. Marfan, sdr. Hurler, sdr. Ehlers-Danlos, pseudoxantoma elasticum, osteogenesis imperfecta, LES) care afectează ţesutul valvular, inelul mitral, corzile tendinoase;
   b) agenezii ale valvulelor, muşchilor papilari, cordajelor;
   c) perforaţii/fenestraţii valvulare congenitale;
   d) boală Ebstein.

6) **Fibroelastoză endocardică**

7) **Amiloidoză cardiacă**

8) **CMHO**

9) **Sarcoidoză**

10) **Sindrom carcinoid**

11) **Traumatisme cardiace** → rupturi de cordaje.

Tipul I	Valve cu mobilitate normală, dar inel dilatat
Tipul II	Valve hipermobile, prolaps, rupturi de cordaje
Tipul III	Valve hipomobile, comisuri fuzionate (RAA)

Tabelul 16.2
Clasificarea Carpentier (morfologică) a insuficienţei mitrale (echo) – oferă indicaţii etiologice

3. DIAGNOSTICUL SEVERITĂŢII REGURGITĂRII

INDICI DE SEVERITATE:

- **Clinici:**
  - dispnee la eforturi mici
  - şoc apexian deplasat în spaţiul VI i.c. stâng
  - suflu holosistolic + Z_3 + Z_4
  - clivare largă a Z_2 în expir (prin alungirea sistolei VS);
- **Radiologici:**
  - HVS (bombarea arcului inferior în profil şi OAS)
  - expansiune sistolică a AS dilatat
  - circulaţie pulmonară încărcată;
- **ECG:** suprasolicitare VS (HVS) → AS (P mitral, FbA);
- **Echo-2D:**
  - AS dilatat
  - VS dilatat, cu FEj < 50%;
- **Echo-Doppler color:**
  - vizualizarea jetului de regurgitare
  - cuantificarea regurgitării → aria jetului/aria AS
    ⇒ < 0,20 = mică
    ⇒ 0,20-0,40 = medie
    ⇒ > 0,40 = severă
  - velocitatea mare a regurgitării (> 4,5 m/s)
  - fracţia de regurgitare = debitul transmitral – debitul transaortic
  - fluxul regurgitant în venele pulmonare;
- **cateterismul stâng** *(GOLDEN STANDARD):*
  - undă atrială "v" gigantă în AS = ventriculizarea PAS (PAS = 70-80 mm Hg!)
  - apreciază mărimea AS şi VS şi gradul opacifierii AS la injectarea substanţei de contrast în VS
  - coronarografia, efectuată la vârste peste 50 de ani, evidenţiază coafectarea coronariană (eventuala necesitate de by-pass).

Scanned with OKEN Scanner

4. DIAGNOSTICUL VALVULOPATIILOR ASOCIATE

5. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

5.1. Reşuta RAA

5.2. Aritmiile (EsA, FIA, FbA)

5.3. Accidentele tromboembolice (favorizate de AS dilatat, hipomobil, fibrilant)

5.4. EBSA (sugerată de deteriorarea neaşteptată a capacităţii funcţionale, febră neexplicată)

5.5. Insuficienţa VS → insuficienţă cardiacă globală (EPA favorizat de efort fizic intens, FbA cu FV rapidă, anemie, hipertiroidie, febră)

6. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL (cu alte sufluri sistolice):

6.1. Stenoza aortică | dau sufluri de ejecţie romboidale

6.2. Stenoza pulmonară

6.3. Insuficienţa tricuspidiană (morfologie asemănătoare, sediu xifoidian)

6.4. DSV (congenital sau ruptură de sept în IMA) – suflu mezocardiac în "spiţe de roată"

6.5. DSA (suflu ejecţional de stenoză pulmonară relativă)

6.6. Coarctaţia de aortă (suflu ejecţional, rombic, tardiv)

6.7. Insuficienţa mitrală miogenă – poate fi pasageră (dispare la compensare) sau definitivă (cardiomiopatie dilatativă)

6.8. Suflurile sistolice inocente (scurte, protosistolice, fără iradiere)

6.9. CMHO

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL MEDICAL

1.1. Măsuri igieno-dietetice de cruţare

(previn instalarea insuficienţei cardiace)

- evitarea eforturilor fizice;
- dietă hiposodată.

1.2. Tratamentul etiologic

- profilaxia secundară a RAA şi tratamentul energic al puseului acut;
- tratamentul cardiopatiei ischemice;
- tratamentul EBSA şi profilaxia acesteia.

1.3. Tratamentul complicaţiilor

1.3.1. Tratamentul decompensării cardiace

1.3.1.1. **Digitalizare** (indicată în special în caz de FbA).

1.3.1.2. **Diuretice** (ca şi digitalicele, sunt recomandabile în cazurile cu cardiomegalie).

1.3.1.3. **Vasodilatatoare** (reducerea postsarcinii este foarte importantă deoarece scade impedanţa la ejecţie a VS spre aortă, reducînd volumul terminal-diastolic al VS şi PVSTD, deci şi volumul regurgitat, şi, scăzînd volumul VS, reduce diametrul inelului mitral, deci a orificiului regurgitant, cu diminuarea consecutivă a PAS):

- Inhibitori ECA – CAPTOPRIL 7,5 mg/zi → 50-75 mg/zi
- HIDRALAZINĂ 50-75 mg/zi
- Nitriţi-retard
- NIFEDIPIN
- PRAZOSIN

Atenţie! Administrarea NITROPRUSIATULUI DE SODIU în insuficienţa mitrală acută (brutal instalată prin IMA sau EBSA) poate fi salvatoare, permiţînd să se cîştige timp pînă la soluţionarea chirurgicală!

1.3.2. Tratamentul aritmiilor prin metode chimice sau electrice:

- digitalice ± mici doze de β-blocante, blocanţi calcici non-dihidropiridinici (toate cu efect bradicardizant) – în FbA;
- CHINIDINĂ, PROCAINAMIDĂ – în EsA, EsV;
- ECV – după pregătire cu anticoagulante (dacă AS < 50 mm şi fără trombi).

2. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Indicaţii:

- IM + insuficienţă cardiacă clasa III-IV NYHA (FEj < 50%, volum telesistolic < 50 ml/m²);
- IM severă + insuficienţă cardiacă cls. II NYHA, dar cu cardiomegalie în ciuda unui tratament medical energic.

N.B. a) supravieţuirea la 5 ani este de 50% în cazul tratamentului medical şi de 80% în cazul tratamentului chirurgical (supravieţuire 60% la 10 ani);

b) elemente de prognostic postoperator rezervat: FEjVS ≤ 40%, volum terminal sistolic VS (VTSVS) ≥ 50 cm³/m², diametru terminal sistolic VS (DTSVS) > 50 mm.

Proceduri:

2.1. Procedurile reconstructive plastice – constituie conduita de elecţie:

- anuloplastie ± inel protetic rigid (Carpentier) sau semirigid (Duran);
- sutura comisurilor;
- scurtări, alungiri sau reimplantări de cordaje;
- suturi de cordaje şi valve.

Condiţii: absenţa calcificărilor, a deformărilor mari, a stenozei mitrale asociate şi a degenerării mixomatoase.

Scanned with OKEN Scanner

Avantaje:
- nu necesită anticoagulante;
- nu predispune la complicaţiile protezelor mecanice;
- mortalitate de 2,5 ori mai mică decît la protezare.

2.2. Înlocuirile valvulare
- valve biologice;
- proteze mecanice.

Avantaje şi dezavantaje: *v. Stenoza mitrală.*

Riscuri majore:
- colmatare;
- dezinserţie;
- EBSA.

Rezultate:

Durata supravieţuirii depinde de:
- vîrsta pacientului;
- etiologie (supravieţuire la 5 ani: 30% în CIC şi 70% în RAA, mortalitate perioperatorie: 2-7% în RAA şi 25% în CIC);
- gradul deteriorării miocardului.

Calitatea vieţii este însă net ameliorată!

N.B. a) reconstrucţia valvulară este preferabilă; doar în extremis (reconstrucţie imposibilă) se recurge la înlocuire valvulară.

b) tratamentul chirurgical de urgenţă poate fi salvator în IM acută (prin IMA, EBSA, traumatisme)!

3. CONDUITA ÎN PROLAPSUL DE VALVĂ MITRALĂ

1) **Pacienţii asimptomatici**, fără aritmii, subdenivelări ST şi fără regurgitare severă, au prognostic bun, de aceea vor fi doar supravegheaţi Doppler la 2-4 ani (anual în caz de PVM + IM).

2) **Pacienţii cu sincope, palpitaţii, aritmii** (la ECG + Holter):
   - β-blocantele – tratament de elecţie în EsV;
   - amiodaronă, mexiletin, propafenonă – în tahiaritmii (ventriculare şi supraventriculare)
   - β-blocante + fenitoină ± calcium-blocanţi în caz de QT alungit.

3) **Pacienţii cu regurgitare mitrală hemodinamic semnificativă:**
   - profilaxia EBSA;
   - corectarea eventualei hipomagneziemii;
   - anticoagulante + antiagregante în caz de AVC;
   - tratamentul decompensării cardiace cu digitalice, diuretice şi vasodilatatoare;
   - reconstrucţie plastică sau înlocuire valvulară (la nevoie).

C. STENOZA AORTICĂ

DEFINIŢIE: cardiopatie valvulară caracterizată prin jenarea ejectării sîngelui din ventriculul stîng în aortă, printr-un obstacol situat la nivelul valvulelor aortice sau în imediata lor apropiere; definiţia exclude stenoza musculară (CMHO) şi stenoza istmică (CoAo).

IMPORTANŢĂ: cea mai frecventă valvulopatie în ţările dezvoltate (consecutiv creşterii ponderii populaţiei vîrstnice).

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

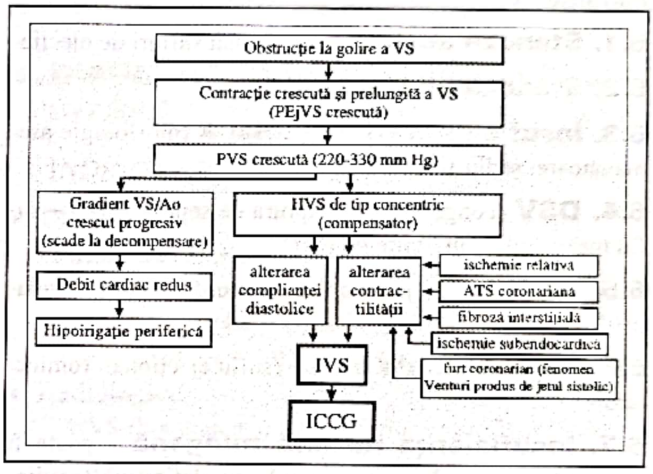


Figura 16.2
Consecinţele fiziopatologice ale stenozei aortice

Aria normală a orificiului aortic = 2,5-3 cm²
(AOA ≈ 1,5 cm²/m² de suprafaţă corporală)

Rolul contracţiei atriale pentru umplerea VS este foarte important în stenoza aortică deoarece compensează, în parte, reducerea complianţei VS, de aceea pierderea funcţiei atriale la instalarea fibrilaţiei atriale poate deteriora rapid hemodinamica.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA EXISTENŢEI STENOZEI

Ca şi în cazul celorlaltor valvulopatii ale inimii stîngi, se disting 3 situaţii:

1° Stenoza latentă (depistată fortuit sau prin examinare sistematică).

Scanned with OKEN Scanner

2° Stenoza patentă – StAo devine simptomatică atunci cînd AOA ≤ 1,5 cm²:

- subiectiv:
  - ◊ iniţial – nespecifice (astenie, palpitaţii, jenă precordială)
  - ◊ ulterior – semnificative – apărute la efort (dispnee, angor, sincope);
- obiectiv:
  - ◊ freamăt sistolic în spaţiul II intercostal parasternal drept + suflu sistolic cu iradiere spre carotide ± clic de ejecţie
  - ◊ Z2 clivat paradoxal
  - ◊ puls parvus et tardus
  - ◊ formulă sfignomanometrică convergentă.

N.B. a) odată devenită patentă, stenoza aortică are un prognostic quod ad vitam rezervat:

→ angorul ≈ 4 ani
→ sincopa ≈ 3 ani
→ dispneea ≈ 2 ani

b) cît timp este asimptomatică, StAo se reevaluează din 2 în 2 ani (din 6 în 6 luni dacă pare strînsă deşi este asimptomatică).

3° Stenoza relevată prin complicaţii (EPA, embolii, aritmii, EBSA).

2. DIAGNOSTICUL DE SEDIU (al ocluziei)

2.1. Stenoza valvulară

2.2. Stenoza subvalvulară

2.3. Stenoza supravalvulară (inel fibros, CMHO, inserţie anormală a mitralei)

Deşi examenul clinic şi fonomecanograma pot oferi indicii sugestive, astăzi echografia este decisivă.

Aportul echografiei în StAo

- ♦ atestă existenţa stenozei
- ♦ stabileşte sediul ocluziei
- ♦ oferă indicii etiologice
- ♦ evaluează severitatea
- ♦ evaluează impactul asupra funcţiei miocardice:
  → deteriorare diastolică precoce
  → deteriorare sistolică tardivă

3. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

1) **Congenitală** (a cărei incidenţă a crescut de la 10% la 50%!) → de obicei bicuspidie cu fibrozare şi calcificare ulterioară, după vîrsta de 40 de ani.
2) **RAA** (în scădere în ţările industrializate, de la 50% odinioară la 13% în prezent!) → de obicei asociată cu leziuni mitrale.
3) **Degenerativă** (18%) → **calcificată** (boala Mönckeberg) sau **aterosclerotică** (în creştere).
4) **Luetică.**

4. DIAGNOSTICUL DE SEVERITATE

Deşi examenul clinic, radiologic, ECG şi fonocardiografic oferă indicii subiective, **cateterismul cardiac** constituie metoda *GOLDEN-STANDARD*, permiţînd să se aprecieze:

- aria (*formula Gorlin*):

$$A\ (cm^2) = \frac{\text{Debit transaortic}}{44{,}5\sqrt{\text{Gradient mediu VS/Ao}}}$$

- funcţia VS: PVSTD (N ≈ 12 mm Hg)
- IAo eventual asociată
- coafectarea coronariană (coronarografic).

CARACTER		GRADUL STENOZEI		
		LARGĂ	MEDIE	SEVERĂ
1. CLINIC		asimptomatică	modest/necaracteristic	angor, dispnee, sincope
2. FCG	suflu rombic	precoce	mediu	tardiv
	Z2	normal	unic	clivat paradoxal
3. SFIGMOGRAMA CAROTIDIANĂ (SGC) timp de semiascensiune (Duchosal)		≤ 50 ms	50-70 ms	≥ 70 ms
4. ECHO-M	deschidere valvulară	> 12 mm	8-12 mm	< 8 mm
5. ECHO-DOPPLER	velocitate (m/s)	< 3,5	3,5-4,5	> 4,5
	gradient maxim (mm Hg)	< 50	50-80	> 80
	gradient mediu (mm Hg)	< 35	35-45	> 45
	aria orificiului (cm²)	> 1,5	1,5-0,75	< 0,75

Tabelul 16.3
Diagnosticul de severitate a StAo

Scanned with OKEN Scanner

Echocardiografia modernă (2D + Doppler) a restrîns indicaţiile cateterismului doar la cazurile cu:

- discordanţă: clinic StAo severă / echo StAo moderată (leziuni asociate?)
- coafectare coronariană (coronarografia este obligatorie la pacienţii peste 50 de ani chiar în absenţa angorului!).

5. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

5.1. Insuficienţa ventriculară stîngă (EPA repetitiv în contextul decompensării stîngi cronice) → **ICG**.

5.2. Aritmiile (peste 10% din cazurile cu hemodinamică alterată semnificativ).

5.3. Tulburările de conducere

5.3.1. BAV gr. III (prin progresia ţesutului fibros ± calcificări de la planşeul atrioventricular spre sept).

5.3.2. BRS (idem sau prin HVS extremă).

5.4. Emboliile calcare sistemice şi coronariene (IMA!).

5.5. Endocardita bacteriană subacută

5.6. Sincopele prin aritmii (tahicardie sau bradicardie excesivă) sau prin vasodilataţie bruscă (la efort) necompensată de creşterea debitului.

5.7. Moartea subită – la pacienţii simptomatici mortalitatea la 2 ani atinge 50% (dintre care 1/2 prin moarte subită); poate surveni şi la pacienţii asimptomatici!

6. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL (cu alte sufluri sistolice):

6.1. Stenoza pulmonară – suflu de ejecţie asemănător, dar cu sediu de auscultaţie maximă în spaţiul II intercostal stîng, fără iradiere pe carotide şi asociat cu HVD sau BRD.

6.2. Coarctaţia de aortă (suflu rombic, ejecţional, tardiv, depăşind Z2).

6.3. Insuficienţa mitrală – suflu sistolic "în bandă", cu sediu apexian şi iradiere în axila stîngă.

6.4. Insuficienţa tricuspidiană (morfologie asemănătoare, sediu xifoidian).

6.5. DSV – suflu mezocardiac intens în "spiţe de roată", însoţit de freamăt, cu aspect ECG de suprasolicitare biventriculară, iar radiologic circulaţie pulmonară încărcată.

6.6. CMHO – suflu sistolic rombic, cu sediul maxim în spaţiul II-IV intercostal stîng, fără iradiere la baza gîtului, accentuat de ortostatism şi de administrarea de nitrit de amil sau digoxin ± flux mitral de regurgitare; ECG: aspect pseudoinfarctoid (unde Q înguste şi profunde în DIII, aVF, V5-V6); SGC: ascensiune carotidiană nealterată, rapidă, cu vîrf bisferiens; Echo tranşează diagnosticul.

6.7. Suflurile sistolice inocente

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL MEDICAL

1.1. Tratamentul etiologic (cînd este posibil), inclusiv profilaxia RAA.

1.2. Profilaxia grefei septice (*v. Endocardita infecţioasă*).

1.3. Profilaxia (evitarea eforturilor fizice intense sau prelungite, corectarea factorilor agravanţi: anemie, hipertiroidie, infecţii, consum excesiv de sare) **şi tratamentul decompensării cardiace**:

- dietă hiposodată, cruţare fizică;
- cardiotonice (în decompensarea iniţială);
- diuretice în doze mici (în formele congestive), prudent (pentru a evita hTA ortostatică prin reducerea debitului).

N.B. Vasodilatatoarele vor fi evitate deoarece pot precipita accidente ischemice (ramolismente cerebrale, IMA)!

1.4. Tratamentul prompt al tahiaritmiilor (pot declanşa sincope sau accidente ischemice prin reducerea debitului cardiac).

1.5. Tratamentul bolii cardiace ischemice (adesea asociată) se face folosind cu prudenţă nitriţi/calcium-blocanţi (preparatele retard sunt preferate).

Atenţie! Administrarea NTG în criza de angor se face cu prudenţă, folosind doar 1/2 tb (mai ales la prima administrare), cu bolnavul aşezat (preferabil în decubit) deoarece există risc de sincopă (vasodilataţie cu hTA necompensată, din cauza stenozei, prin creşterea debitului cardiac).

2. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Indicaţii:

- StAo simptomatică (angor, dispnee, sincopă de efort);
- StAo asimptomatică, dar cu:
  - AOA < 0,75 cm² (< 0,4 cm²/m²)
  - gradient VS/Ao > 70 mm Hg
  - HVS atestată clinic, ECG, Rx sau Echo

  în special dacă pacienţii sunt expuşi la efort.

N.B. EPA şi sincopele severe indică intervenţia chirurgicală de urgenţă. Asocierea unor circumstanţe cu semnificaţie agravantă (vîrstă înaintată, IC, BIC) nu trebuie să constituie un obstacol pentru indicaţia operatorie.

2.1. Incizia comisurală (comisurotomie)

Indicaţii: copii şi adolescenţi cu StAo congenitală (chiar dacă este asimptomatică, dar are gradient VS/Ao > 50 mm Hg şi AOA < 0,6 cm²/m²).

2.2. Înlocuirea valvulară

Constituie *tratamentul de elecţie* la adulţi (valvulo-

Scanned with OKEN Scanner

plastia nu dă rezultate din cauza calcificării extensive), preferabil înainte de decompensarea VS. Mortalitatea operatorie este sub 5% la cazurile fără insuficienţă cardiacă şi 10-25% la cele cu insuficienţă cardiacă. În ciuda riscului operator, înlocuirea valvulară este net recomandabilă, altfel evoluţia fiind rapid fatală.

2.3. Pontajul aorto-coronarian

Este adesea necesar datorită coronaropatiei asociate (coronarografia preoperatorie este obligatorie la pacienţii peste 40 de ani). Supravieţuirea postoperatorie este de 85% la 5 ani şi 67% la 10 ani.

3. VALVULOPLASTIA TRANSLUMINALĂ PERCUTANĂ

VPTL se poate efectua pe două căi:

1) **cateterism arterial** → abordare retrogradă;
2) **cateterism venos** (v. femurală, v. brahială) → abordare anterogradă transeptală.

Indicaţii:

- adolescenţi şi tineri cu stenoză aortică reumatismală sau congenitală;
- vîrstnici cu stenoză aortică calcificată şi care:
  - au contraindicaţii pentru intervenţia chirurgicală
  - prezintă insuficienţă cardiacă severă
  - refuză intervenţia chirurgicală.

4. LITOTRIŢIA ULTRASONICĂ

Se efectuează cu un transductor din lame fine de nichel, înconjurate de o bobină care emite vibraţii mecanice cu scopul de a dezagrega ţinta (calcificările), permiţînd şi aspiraţia simultană a detritusurilor. Metoda relansează tehnicile de VPTL în cazurile de StAo calcificată în care există riscul rupturilor valvulare la valvuloplastie.

D. INSUFICIENŢA AORTICĂ

DEFINIŢIE: cardiopatie valvulară sau/şi bulbară aortică ce comportă refluarea diastolică a sîngelui Ao→VS.

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Consecinţele fiziopatologice sunt în funcţie de:

1) modul de instalare:
   - acut (în endocardita bacteriană)
   - cronic
   - cronic acutizat (IAo + EBSA, sindrom Marfan + disecţie de aortă);
2) mărimea regurgitării (poate atinge 60-70!) depinde de:
   - aria orificiului valvular în diastolă
   - rezistenţa vasculară periferică (RVP↑ ⇒ regurgitare↑)
   - frecvenţa ventriculară (bradicardia favorizează regurgitarea)
   - complianţa diastolică a VS:
     - în IAo acută complianţa diastolică fiind normală, umplerea este limitată, ceea ce face ca PVSTD să crească mult (40-60 mm Hg!) → PAS↑ → HTAP → EPA
     - în IAo cronică complianţa diastolică este crescută (prin dilataţie tonogenă adaptativă + HVS) → umplere crescută, dar PVSTD va creşte doar moderat, fără risc de EPA.

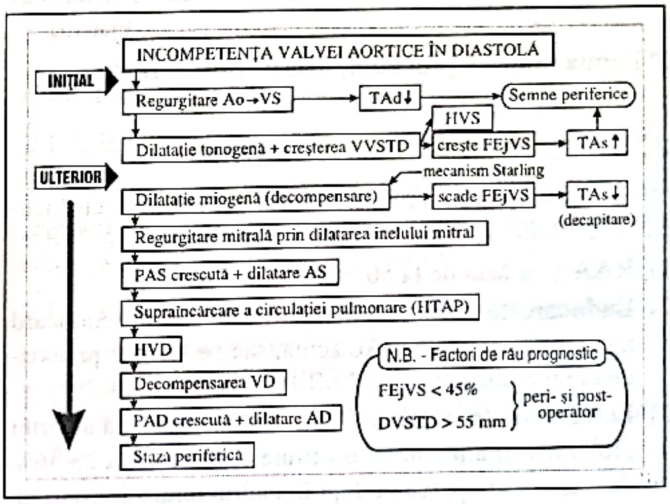


Figura 16.3
Consecinţele fiziopatologice ale insuficienţei aortice

N.B. a) iniţial, la efort – prin tahicardie şi vasodilataţie periferică – regurgitarea scade (concomitent scad wall stres-ul diastolic şi MVO_2), rezultînd o toleranţă bună timp îndelungat;

b) FEj crescută este un indice de prognostic bun.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA REGURGITĂRII AORTICE

Există şi în acest caz 3 situaţii:

1° Forma latentă (diagnosticată fie ocazional, fie la depistare sistematică preventivă, fie în cursul RAA sau al endocarditei bacteriene acute).

2° Forma patentă – sugerată de lipotimii, palpitaţii, angor.

- subiectiv:
  - ◊ precordalgii → crize tipice de angor (mai rare ca în cazul StAo) datorate:
    - hipertrofierii masei VS în condiţiile unei reţele coronariene normale

Scanned with OKEN Scanner

- debitului aortic (deci şi coronarian) scăzut
- aterosclerozei coronariene asociate

◊ astenie (debit cardiac scăzut) → dispnee de efort (decompensare VS cu stază pulmonară retrogradă)

- obiectiv:
  - ◊ semne periferice date de creşterea TA diferenţiale
  - ◊ puls celer et altus
  - ◊ TA la membrele inferioare este cu 30-50 mm Hg mai mare decît TA la membrele superioare (diferenţa normală = 10-20 mm Hg)
  - ◊ şoc "en dôme", deplasat în jos şi înafară
  - ◊ Z_1 diminuat + clic de ejecţie (Ao dilatată) + Z_3
  - ◊ suflu diastolic descrescendo, dulce, aspirativ, cu sediul în spaţiul III-IV intercostal stîng ± uruitură diastolică apexiană Austin-Flint (StM funcţională) ± suflu sistolic aortic de însoţire (StAo relativă).

3° Forma relevată prin complicaţii (EPA, EBSA).

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Cauzele IAo diferă ca incidenţă, comparativ cu începutul secolului; acestea sunt, în ordinea frecvenţei:

1) **RAA** (a scăzut de la 50-70% la 33%).
2) **Endocardita infecţioasă** poate surveni pe endocard indemn, determinînd IAo acută, sau pe leziune preexistentă reumatismală.
3) **Ectazia anulo-aortică** = dilataţia anevrismală a aortei proximale şi a inelului constituie cauza IAo în 23-36% din cazuri; ar apărea de fapt în cadrul unui sdr. Marfan patent sau frust, prezentînd riscul disecţiei acute de aortă prin degenerescenţă mixoidă;
4) **Luesul** (odinioară pe locul I, a scăzut la 10%);
5) **Congenitală** (16%) – valve bicuspide sau fenestrate;
6) **Disecţia de aortă.**

3. DIAGNOSTICUL DE FORMĂ CLINICĂ

3.1. IAo acută

Cauze:

- endocardită bacteriană;
- anevrism disecant al aortei ascendente;
- traumatisme (în special în sdr. Marfan şi degenerescenţa mixoidă).

Particularităţi:

- suflu diastolic scurt;
- starea clinică este critică:
  - insuficienţă cardiacă congestivă brusc instalată pe un miocard nepregătit prin hipertrofie prealabilă (deci IAo + absenţa HVS clinic, ECG, Rx, Echo!)
  - hipoperfuzie periferică
  - tendinţă la EPA.

3.2. IAo cronică (clasică)

4. DIAGNOSTICUL DE SEVERITATE

Echo-Doppler este astăzi explorarea decisivă, permiţînd cuantificarea exactă a gradului de regurgitare.

CARACTERE		GRADUL INSUFICIENŢEI		
		UŞOARĂ (gr. I)	MEDIE (gr. II)	SEVERĂ (gr.III)
1. CLINIC	acuze cardiace	practic absente	nespecifice, modeste (astenie, jenă precordială, palpitaţii)	semnificative: angor şi dispnee la eforturi mici
	auscultaţia aortei	suflu protodiastolic	suflu holodiast. descrescendo	s. holodiast. + sist. (StAo)
	auscultaţia mitralei	–	± suflu sistolic	s. diast. (IM funcţ.)
	TA	normală	TAs↑ , TAd↓	TAs↑ , TAd < 60 mm Hg
	semne periferice	absente	+	++ (scad la decomp. VS)
2. RADIOLOGIC	HVS	–	+	+++
	Ao ascendentă	N	±	dilatată, pulsatilă
3. FCG	suflu diastolic aortic	protodiastolic	holodiastolic + sistolic (de însoţire)	idem + suflu diastolic (Austin-Flint)
4. ECHO-M	flutter diast. mitral	–	+	++
5. ECHO DOPPLER		regurgitare minoră	regurgitare pînă la VMA	regurgitare pînă la apex
(flux regurgitare)	PHT (ms)	> 600	600-400	< 400
	panta decelerării (m/s²)	< 2	2-3,5	> 3,5
	raport % (Øjet/ØVS)	< 25%	30-60%	> 60%
6. Ao-GRAFIE SUPRAVALVULARĂ		regurgitare minoră	opacifiere parţială VS	opacifiere totală VS
7. VOLUM REGURGITAT (% din debit) cateterism/echo		< 10%	10-40%	> 50%

Tabelul 16.4
Diagnosticul de severitate a IAo

Scanned with OKEN Scanner

5. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

5.1. Endocardita bacteriană subacută

5.2. Insuficienţa cardiacă – prognostic rău (50% decese după 2-3 ani)

5.3. Cardiopatia ischemică

5.4. Tulburările de ritm şi de conducere (apar tardiv → BRS + BAV = 10%)

6. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

6.1. Insuficienţa pulmonară (caractere stetacustice asemănătoare, dar cu sediu diferit)

6.2. Persistenţa canalului arterial (suflu continuu cu intensitatea maximă călare pe Z2 şi sediu maxim de auscultaţie subclavicular stîng)

6.3. Stenoza mitrală (uruitură diastolică avînd sediul maxim de auscultaţie apexian, începe tardiv, după clacment, nu imediat după Z2)

6.4. Fistula arterio-venoasă coronariană (suflu sistolo-diastolic parasternal stîng inferior)

6.5. Ruptura sinusului Valsalva (suflu continuu, călare pe Z2, cu sediul maxim de auscultaţie în focarul xifoidian)

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL IAo UŞOARE-MEDII

- profilaxia reşutei RAA şi a endocarditei infecţioase;
- tratamentul tuturor factorilor hemodinamici care pot favoriza decompensarea:
  - anemii
  - hipertiroidie
  - infecţii
  - eforturi violente;
- eventual tratament cu inhibitori ECA sau alte vasodilatatoare care scad rezistenţa vasculară periferică (scăzînd munca ventriculului stîng, întîrzie decompensarea);
- control clinic, ECG, Echo, Rx la 6 luni.

2. TRATAMENTUL IAo SEVERE

2.1. Tratamentul chirurgical (este singurul eficient!)

Moment optim: IAo simptomatică, dar înaintea apariţiei insuficienţei cardiace severe.

Atenţie! Regurgitarea severă dar asimptomatică necesită doar regim de cruţare + supraveghere medicală periodică ± eventual vasodilatatoare periferice care scad post-sarcina.

Risc operator:
- mortalitate operatorie = 3-5% (10-15% la cei cu insuficienţă cardiacă severă, FbA, BAV şi 15-30% la cei cu endocardită bacteriană);
- mortalitate postoperatorie ≈ 5%/an.

Proceduri de elecţie:

2.1.1. Protezare valvulară ± pontaj aorto-coronarian

2.1.2. Proteză aortică + valvă aortică mecanică + reimplantare de coronare (procedeu recomandabil în boala anulo-ectaziantă) – *operaţia Bentall.*

2.1.3. Plastie valvulară reparatorie recomandabilă în:
- IAo post-traumatică;
- perforaţie valvulară (EBSA);
- valve normale, dar inel de inserţie dilatat (în sindromul Marfan).

2.2. Tratamentul medical

2.2.1. Tratamentul decompensării cardiace
- *digitalice*, fără a scădea frecvenţa ventriculară sub 80/min (deoarece bradicardia alungeşte diastola şi deci amplifică regurgitarea);
- *vasodilatatoare* – scad postsarcina (deci regurgitarea): inhibitori ECA, nifedipină, hidralazină;
- *diuretice* şi *nitraţi*, cu prudenţă deoarece cresc riscul de hTA ortostatică şi sincopă.

Atenţie: în caz de IAo acută administrarea de NITROPRUSIAT DE SODIU în perfuzie i.v. (menţinînd TAs ≈ 90 mm Hg) poate fi salutară (ca şi în cazul IM)!

2.2.2. Tratamentul angorului
- ISOSORBIDDINITRAT 20-40 mg × 2/zi;
- NIFEDIPINĂ 60-80 mg/zi;
- NITROGLICERINĂ sublingual – la nevoie (în criză).

2.2.3. Tratamentul aritmiilor
- FbA beneficiază de ECV sau digitalizare cronică;
- EsV poate ceda la MEXILETIN.

Scanned with OKEN Scanner

SUPRAVEGHEREA PURTĂTORILOR DE PROTEZE VALVULARE

I. EŞALOANELE DE SUPRAVEGHERE

A. Supravegherea postoperatorie precoce (zilele 15-45 post-operator) – se realizează optim într-un serviciu specializat de readaptare funcţională cardiologică.

B. Supravegherea postoperatorie ulterioară – durează practic toată viaţa şi implică:
- autosupravegherea pacientului informat;
- medicul de familie;
- specialistul cardiolog;
- echipa operatorie.

1) Medicul de familie

Control lunar (chiar dacă situaţia rămîne stabilă ani de zile):
- clinic:
  - starea cordului
  - focare de infecţie (control stomatologic bianual);
- biologic:
  - indicele Quick (la 3-4 săptămîni)
  - test de coagulabilitate globală (lunar);
- terapeutic: anticoagulante, diuretice, cardiotonice etc.

2) Specialistul cardiolog

Control la fiecare 4 luni în primul an şi la 6 luni ulterior (la purtătorii de bioproteze, după 5 ani, controlul se face la 3-4 luni deoarece există risc crescut de degenerescenţă tisulară):
- clinic (auscultaţie ± FCG),
- ECG,
- Echo (standard + Doppler),
- radiologic,

cu reajustarea conduitei terapeutice la nevoie.

3) Controlul hospitalier

Completează controlul cardiologului prin bilanţ de referinţă la 2 luni postoperator (inclusiv document radiocinematografic-martor în 4 incidenţe şi control echografic standard + Doppler), apoi control anual sau – în plus (la nevoie) – la solicitarea specialistului cardiolog: echografie transesofagiană şi cateterism cardiac.

Cooperarea informată a pacientului este indispensabilă.

Carnetul de supraveghere constituie documentul de legătură dintre medici, în care se menţionează:
- natura afecţiunii corijate;
- tipul precis al intervenţiei;
- tipul valvei;
- bilanţul iniţial;
- rezultatele controalelor.

II. MODALITĂŢILE DE SUPRAVEGHERE

A. Clinică

- interogatoriu:
  - toleranţă la efort
  - deficite neurologice (embolii sau hemoragii prin dozaj necorespunzător al anticoagulantelor)
  - sincope: aritmii (necesită urmărire Holter) sau tromboze ce blochează proteza
  - febră (infecţii intercurente, grefă septică);
- obiectiv - auscultaţia cordului poate releva:
  - schimbarea tonalităţii zgomotelor inimii
  - amplificarea suflurilor
  - apariţia de sufluri noi.

B. Radiologică

- volumul cordului;
- cinetica protezelor radio-opace.

C. Echocardiografică

- transtoracic – permite aprecierea aspectului morfologic şi sesizează malfuncţiile:
  - colmatarea protezelor mecanice (prin tromboză)
  - degenerescenţa stenotică a protezelor biologice
  - dezinserţia protezelor, cu regurgitare marginală consecutivă
  - ruptura protezelor biologice, cu regurgitare centrală;
- transesofagian (TM, 2D, Doppler color) – are posibilitatea de a depista leziunile mai puţin patente:
  - mici tromboze non-ocluzive generatoare de embolii
  - abcese ale inelului aortic
  - jeturi de regurgitare mici
  - dezinserţii incipiente.

D. Biologică

- indicele Quick se va menţine în limitele 25-35%, iar INR = 2-3 (control iniţial la 2 săptămîni, apoi – după obţinerea unei oarecare stabilităţi – la 3-4 săptămîni);
- test global de coagulare (ex.: timpul de cefalină-caolin = 1,5 × N) la fiecare 3-4 controale ale I.Q.;
- control eritrocitar (GR, Hb) la 4-6 luni (protezele mecanice prezintă risc de anemie hemolitică).

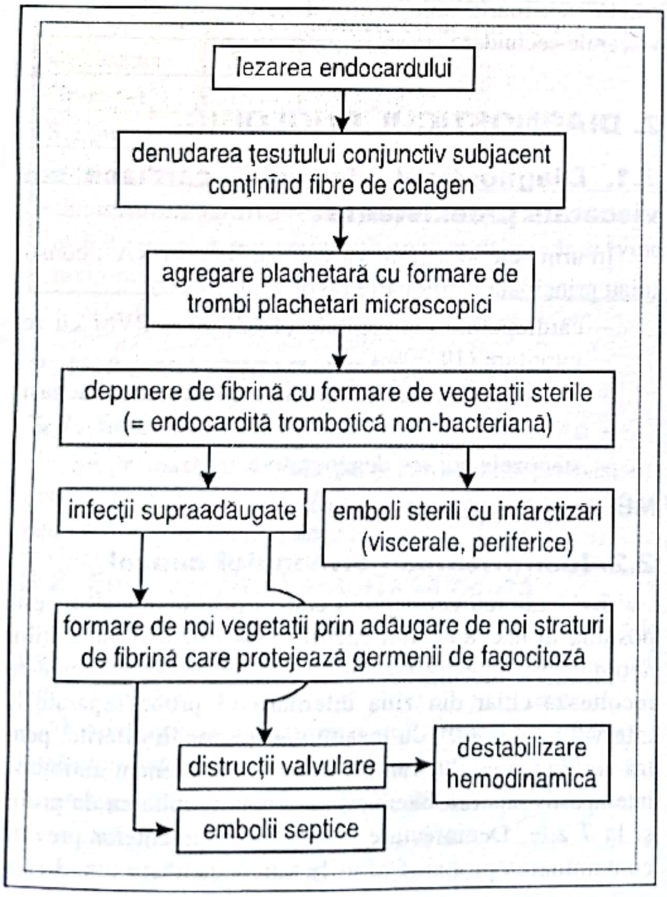
Scanned with OKEN Scanner

17. ENDOCARDITELE INFECŢIOASE

DEFINIŢIE: boală septică ce determină afectări cardiace sau le agravează pe cele preexistente, manifestată prin leziuni ulcero-vegetante produse prin multiplicarea agentului infecţios pe leziuni trombotice, iniţial abacteriene.

INCIDENŢĂ: cca 6‰ în Europa, mortalitatea fiind de 1,4‰ (Hogevik et al., 1995).

RAPEL PATOGENIC



În patogenia endocarditei infecţioase intervin *3 factori*:

- sursa microbiană (factor septic primar);
- procedura (terapeutică de obicei) care maltratează focarul septic;
- leziunea endocardică (endotelială) care favorizează grefa septică.

Zonele afectate preferenţial sunt zonele cele mai traumatizate hemodinamic:

→ valvele cordului stîng mai mult decît valvele cordului drept (regim presional mai mare);

→ zone la nivelul cărora sîngele trece de la regiuni de mare presiune la regiuni de presiune joasă (VS → VD, Ao → AP) printr-un orificiu (DSV, PCA) la nivelul "leziunilor de jet" (unde fluxul turbulent, lovind peretele, determină îngroşare endotelială sau endocardică şi fibroză reactivă).

Procesul de vindecare (doar sub influenţa antibioticelor!): celulele gazdă pătrund în vegetaţie, organizînd-o:

- macrofagele ingeră resturile celulare şi bacteriene;
- fibroblaştii şi noile fibre de colagen determină micşorarea (ratatinarea) şi endotelizarea vegetaţiei, valva rămînînd cicatriceală, calcificată, susceptibilă de reinfecţie.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

1.1.1. **Fondul patologic** (forma subacută se dezvoltă pe cardiopatie preexistentă):

I. Cardiopatii cu risc înalt:

1. proteze valvulare;
2. endocardită bacteriană preexistentă;
3. malformaţii congenitale (PCA, CoAo);
4. valvulopatii dobîndite ale cordului stîng (de regulă

post-RAA, dar şi StAo degenerativă);
5. CMHO;
6. PVM cu regurgitare valvulară.

II. Cardiopatii cu risc mai redus:
a) tromboză postinfarct;
b) intervenţii chirurgicale pe cord;
c) pacemakeri;
d) fistule arterio-venoase.

1.1.2. Procedurile cu risc

- proceduri stomatologice sîngerînde;
- amigdalectomie;
- adenoidectomie;
- intervenţii chirurgicale interesînd mucoasa respiratorie/ intestinală;
- bronhoscopie cu bronhoscop rigid;
- scleroterapia varicelor esofagiene;
- dilatarea stenozelor esofagiene;
- chirurgia veziculei biliare;
- cistoscopia;
- dilataţia uretrală;
- cateterism urinar + chirurgia tractului urinar (în ambele cazuri, dacă urina este suprainfectată);
- chirurgia prostatei;
- incizia şi drenajul colecţiilor purulente;
- histerectomia efectuată pe cale vaginală;
- naşterea pe căi naturale infectate.

1.1.3. Contextul clinic

- ***Sindrom infecţios***

  → *febră:* hectică, asociată cu frisoane - în forma acută - sau ondulantă - în forma subacută (rareori astăzi) sau
  → *subfebrilitate* (de obicei tardiv remarcată, apare în forma subacută)

  + *alterarea stării generale* (cu debut dificil de precizat în forma subacută):
  - cefalee, artromialgii
  - astenie, inapetenţă
  - scădere ponderală

  ± *hipocratism digital* (în forma subacută).

- ***Paloare*** ("cafea cu lapte") + ***semne cutaneo-mucoase*** cauzate de vasculită (consecutiv hiperpermeabilizării capilare şi microemboliilor):
  - *peteşii* (în spaţiul supraclavicular, pe mucoasa jugală şi conjunctivală);
  - *sufuziuni subunghiale* (splinters);
  - *noduli Osler* (roşii, de dimensiunile unui bob de mazăre, situate la nivelul membrelor şi degetelor);
  - *leziuni Janeway* (noduli hemoragici nedureroşi care apar la nivelul palmelor şi plantelor).

- ***Semne cardiace***

  = *sufluri* cauzate de cardiopatia preexistentă sau de remanierile valvulare endocarditice; apariţia de sufluri noi sau modificarea celor preexistente sunt sugestive.

- ***Semne extracardiace***
  - splenomegalie moderată, moale, sensibilă;
  - manifestări oculare (pete Roth, nevrită optică).

1.1.4. Datele de laborator

- VSH accelerată;
- anemie;
- leucocitoză ± neutrofilie ± monocitoză;
- sediment urinar patologic (microhematurie ± proteinurie ± cilindrurie);
- disproteinemie + hiper-γ-globulinemie.

1.2. Confirmarea diagnosticului

1.2.1. Echocardiografia TTE este singura metodă nesîngerindă capabilă de a detecta şi urmări în timp vegetaţiile, precizînd şi fondul cardiopat preexistent.

Sensibilitatea este relativ redusă: confirmă diagnosticul în 50-75% din cazuri, dar nu-l exclude! Poate da atît rezultate *fals-pozitive* (degenerescenţă mixomatoasă, rupturi de cordaje, mixom atrial), cît şi *fals-negative* (sensibilitatea pentru vegetaţiile de dimensiuni mici – în special pentru cele situate pe valve protetice – este relativă).

Uilizarea examinării Doppler şi a celei transesofagiene permite evidenţierea:
- microabceselor
- refluării paraprotetice
- colmatării protezelor.

1.2.2. Echocardiografia TEE are o sensibilitate net superioară (95%).

1.2.3. Angiocardiografia TTE constituia unica metodă de vizualizare a vegetaţiilor în epoca preechografică.

1.2.4. Ecografia abdominală şi tomografia computerizată sunt foarte utile pentru diagnosticul determinărilor viscerale secundare.

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

2.1. Diagnosticul afecţiunii cardiace sau viscerale preexistente

În urmă cu 50 de ani, valvulopatiile post-RAA constituiau principala cardiopatie favorizantă; astăzi:
- cardiopatiile congenitale (10-20%) + PVM cu regurgitare (10-30%)
- chirurgia cardiacă şi valvele protetice tind a depăşi
- valvulopatiile post-RAA (mai frecvent aortice) şi
- stenozele aortice degenerative.

N.B. 20-40% din cazuri ar surveni pe cord indemn.

2.2. Identificarea germenului cauzal

Evidenţierea germenului cauzal prin hemoculturi este posibilă în mx. 85% din cazuri (95% în cazul pacienţilor netrataţi intempestiv cu antibiotice). Probele de sînge se recoltează chiar din ziua internării (3 probe separate la interval de mn. 60', cu însămînţări pe medii diferite: pentru aerobi, anaerobi, fungi); în caz de tratament antibiotic intempestiv anterior internării se repetă recoltarea de probe şi la 7 zile. Dezinfectarea atentă a tegumentelor previne contaminarea probei. Culturile vor fi incubate mn. 3 săp-

Scanned with OKEN Scanner

tămîni, făcîndu-se periodic frotiuri colorate chiar dacă nu există o creştere aparentă.

Conducerea corectă a tratamentului etiologic presupune, în afara identificării germenului cauzal, *determinarea sensibilităţii la antibiotice*, precum şi a *concentraţiilor minime inhibitorii şi bactericide* (CMI şi CMB); persistenţa bacteriemiei la 72h după iniţierea tratamentului antibiotic adecvat sugerează:

- abces (miocardic sau periferic - metastatic);
- eroare de diagnostic etiologic;
- antibiotic inadecvat.

Controlul bacteriologic la 2 luni după terminarea curei antibiotice poate atesta *recidiva*.

SPECTRUL ETIOLOGIC ACTUAL (Kaye, 1994)

Endocardita pe valve native (exclusiv EB la drogaţi)		
streptococi	55%	3/4 Streptococ viridans; S. grup D apar în special la vîrstnici, însoţind cancerul de colon
stafilococi	30%	în special S. aureus
enterococi	6%	însoţind patologia uro-genitală
Endocardita la drogaţii parenteral		
stafilococi	50%	în special S. aureus
streptococi	15%	adesea asocieri de germeni
enterococi	15%	
Gram (–)	10%	
fungi	10%	
Endocardita protetică		
• *Endocardita precoce* (primele 60 de zile postoperator)		
stafilococi	50%	
Gram (–)	15%	
S. epidermis	10%	
fungi	10%	
• *Endocardita tardivă* – se apropie de spectrul etiologic al EB pe valve native cu atît mai mult cu cît survine mai tîrziu.		

3. DIAGNOSTICUL FORMEI CLINICE

3.1. Endocardita bacteriană subacută

Se grefează de regulă pe o cardiopatie preexistentă; evoluează natural lent (≈ 6 luni), uneori ca o stare febrilă nedeterminată (tabloul clinic a fost deja descris).

3.2. Endocardita bacteriană acută

Reprezintă de fapt o localizare septicopioemică endocardică, consecutivă unei septicemii, şi survine pe cord anterior indemn.

Evoluţia este scurtă: zile → săptămîni (în medie mx. 4 săptămîni), septicemia mascînd adesea implicarea cardiacă.

Adesea se întîlnesc **infecţii de focar:**

- *infecţie primară* (poarta de intrare);
- *infecţii secundare* (metastaze septice).

Provoacă *distrugeri valvulare rapide* (inclusiv perforaţii şi rupturi de cordaje), cauzînd *insuficienţă cardiacă precoce* şi impunînd adesea *înlocuiri valvulare*.

Abcesele miocardului şi scheletului fibros al inimii complică precoce evoluţia, determinînd ineficienţa antibioterapiei şi tulburări de conducere.

3.3. Endocardita bacteriană la drogaţi

Afectează vîrstele tinere, evoluînd adesea acut şi pe cord indemn, determinînd preferenţial leziuni valvulare la nivelul cordului drept (în special tricuspidiene).

Infectarea se produce prin:

- utilizare de droguri preparate nesteril
- injectare fără măsuri de aspesie, contaminarea producîndu-se de la nivelul florei cutanate sau de la
- leziunile infecţioase provocate de injectările anterioare (celulită, tromboflebite).

Se complică adesea cu *infecţii hematogene la distanţă* (inclusiv bronhopulmonare). Au tendinţă crescută la recidive şi reinfecţii. Paradoxal, evoluează adesea favorabil la antibioterapie (cca 95% vindecări în cazul etiologiei stafilococice)!

3.4. Endocardita bacteriană la protezaţii valvulari – prezintă incidenţă în creştere

Forma precoce survine în primele 60 de zile postoperator şi este consecutivă infectării protezei în timpul actului operator (incidenţă 0,5%), avînd o evoluţie gravă, cu mortalitate de pînă la 70%.

Forma tardivă are o incidenţă de 1%/an de supravieţuire, fiind de 3-4 ori mai frecventă în protezele aortice decît în cele mitrale.

Dehiscenţele parţiale, regurgitările paraprotetice, colmatările protezelor provocate de infecţia inelului de sutură şi microabcesele în miocardul adiacent determină adesea *rezistenţă la antibiotice* şi *decompensare cardiacă severă*, impunînd o nouă înlocuire valvulară!

3.5. Endocardita bacteriană cu hemoculturi negative

Cauze de hemoculturi (–) în EB (Chambers, 1993)

A. Antibioterapie intempestiv aplicată
(înaintea recoltării probelor pentru hemoculturi)

B. Microorganisme pretenţioase la condiţiile de cultură

- anaerobi
- grupul Hacek
- brucella
- streptococi cu nutriţie variabilă

C. Etiologie infecţioasă nebacteriană

- chlamidia psittaci
- rickettsia burnetti
- fungi (aspergiloză)

D. Etiologie neinfecţioasă

- marantică
- mixom atrial
- LES

Scanned with OKEN Scanner

Se datorează fie tratamentului antibiotic intempestiv, fie etiologiei particulare (germeni care cresc lent, germeni pretenţioşi necesitînd medii de cultură speciale, fungi).

Eficienţa *antibioterapiei de probă* (2 săptămîni) susţine diagnosticul, dar numai intervenţia chirurgicală şi examenul bacteriologic şi histologic al vegetaţiilor îl poate confirma!

4. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

4.1. Insuficienţa cardiacă

Este favorizată de complicaţiile locale:

- rupturi de pilieri;
- perforaţii sau rupturi de valve şi cordaje;
- miocardită purulentă;
- abcesul sinusului Valsalva;
- pericardită purulentă;
- infarcte pulmonare embolice.

Complică:

- 75% din localizările aortice;
- 50% din localizările mitrale;
- 20% din localizările tricuspidiene.

4.2. Emboliile arteriale (septice sau aseptice) afectează în ordine: creierul, pulmonul, miocardul, splina, extremităţile; survin în: 1/3 din cazurile de EBSA, 2/3 din cazurile de EBA.

4.3. Complicaţiile renale (prezente în 25-30% din cazuri) – pot conduce uneori la IRA:

- infarct renal embolic;
- nefrită interstiţială sau abces;
- GN în focar;
- GNAD (cu complexe imune şi hipocomplementemie).

4.4. Complicaţiile cerebrale

- infarct embolic;
- hemoragii prin rupturi de anevrisme;
- abces;
- meningite.

5. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

5.1. Endocardita reumatismală

- poliartrită;
- titrul ASLO crecut;
- α_2-globuline crescute;
- hiperfibrinogenemie;
- probă terapeutică la salicilaţi (+).

5.2. Endocardita lupică (Libman & Sacks)

- poliartralgii;
- febră;
- eritem facial (vespertillo);
- leucopenie;
- hipocomplementemie;
- afectare pluriviscerală (pleuropericardite, sindrom nefrotic);
- celule lupice, Ac antinucleari;
- echo: vegetaţii dense, aderente la endocard (inel mitral, comisuri).

5.3. Endocardita trombozantă abacteriană

- valvulopat afebril, cu embolii repetate + agravarea insuficienţei cardiace;
- vegetaţii prezente (echografic);
- absenţa contextului infecţios (VSH mult accelerată, leucocitoză, sindrom urinar, hemoculturi pozitive);
- probă terapeutică cu antibiotice (–).

5.4. Endocardita din sindromul antifosfolipidic

- primar: trombocitopenie, tromboze arteriale şi venoase recurente;
- secundar: neoplazii, boli autoimune.

În ambele situaţii (confirmate prin prezenţa Ac antifosfolipidici) pot fi detectate echocardiografic vegetaţii ale aparatului valvular care uneori pot conduce la deformări valvulare şi consecinţe hemodinamice.

5.5. Alte stări febrile prelungite

- colagenoze;
- hemopatii maligne;
- stări septice criptogenetice;
- neoplazii.

PROFILAXIE

1. IDENTIFICAREA PACIENŢILOR CU RISC

(conform AHA):

- protezaţii valvulari;
- malformaţiile cardiace congenitale (pre- şi post-operator);
- şunturile sistemico-pulmonare construite chirurgical;
- valvulopatiile dobîndite (în special prin RAA);
- stenoza subaortică hipertrofică idiopatică;
- endocardită infecţioasă în antecedente;
- PVM cu insuficienţă mitrală consecutivă;
- dializaţii cronic cu fistulă arterio-venoasă;
- purtătorii de pacemaker.

2. PROCEDURI CARE IMPUN PROFILAXIA INFECŢIEI

- orice tratament stomatologic ce produce sîngerări;
- amigdalectomia şi adenoidectomia;
- bronhoscopia (în special cu bronhoscop rigid sau cu biopsie);
- cistoscopia şi cateterismul vezical pe urină infectată;
- chirurgia prostatică;
- endoscopia digestivă cu biopsie;
- scleroterapia endoscopică a varicelor esofagiene;

Scanned with OKEN Scanner

- dilatațiile stenozelor esofagiene;
- chirurgia veziculei biliare și colonului;
- orice incizie + drenaj de țesut infectat.

În plus, numai la protezații valvulari, se impun măsuri profilactice la următoarele proceduri:

- biopsia hepatică;
- endoscopia digestivă fără biopsie;
- cateterismul vezical pe urină neinfectată;
- nașterea necomplicată, pe căi naturale;
- cateterismul cardiac.

3. ALEGEREA PROTOCOLULUI PROFILACTIC

Recomandările AHA preluate de OMS prevăd:

A) La pacienții fără risc special:

° AMOXICILINĂ 3 g p.o. sau 1 g i.m. (în caz de anestezie generală), cu 1h înaintea procedurii terapeutice cu risc, precum și la 6h după aceasta (eventual asociind Probenecid la priza inițială).

În caz de alergie la Amoxicilină, se recomandă

° ERITROMICINĂ 1,5 g p.o. cu 1h înaintea procedurii + repetarea prizei la 6h după procedură.

B) La pacienții cu risc special (protezați valvulari sau cu endocardită bacteriană în istoric):

° AMOXICILINĂ 1 g i.m. sau i.v. + GENTAMICINĂ 120 mg i.m., repetînd doza de Amoxicilină la 6h după procedură.

În caz de alergie la Amoxicilină, se poate recurge la

° VANCOMICINĂ 1 g i.v. lent (în 30') + GENTAMICINĂ 120 mg i.m.

TRATAMENT

1. REGIMUL IGIENO-DIETETIC

- repaus la pat (spitalizare) pînă la vindecare;
- dietă echilibrată, semilichidă în perioada febrilă, hiposodată în caz de insuficiență cardiacă.

2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Principii:

1. adecvat (presupune identificarea germenului și administrarea de antibiotice după antibiogramă);

2. precoce și prompt (înaintea apariției complicațiilor ireversibile, deci la mai puțin de 2 luni de la declanșarea afecțiunii și fără a întîrzia pînă la identificarea germenului);

3. în doze suficiente (bactericide), optim după stabilirea CMI și CMB;

4. prelungit (pînă la sterilizarea tuturor vegetațiilor și a metastazelor septice, adică mn. 4 săptămîni pentru streptococ și mn. 6 săptămîni pentru enterococ, stafilococ și bacilii Gram negativi);

5. supravegheat (pentru a observa eficiența și toleranța).

Aprecierea eficienței:

- **Criterii clinice** (la 24-48h):
  - scăderea febrei;
  - ameliorarea stării generale (reapariția apetitului, oprirea scăderii ponderale); splenomegalia cedează mai greu.
- **Normalizarea parametrilor biologici:**
  - VSH;
  - hemogramă;
  - sediment urinar.
- **Criteriul bacteriologic:** negativarea hemoculturii (repetată obligatoriu la 72h în caz de lipsă a răspunsului clinic și biologic).

N.B. 1. Persistența febrei poate fi determinată nu numai de ineficiență, ci și de alergie (cu stare generală bună), inflamație la locul de injecție sau viroză intercurentă.

2. În caz de eșec (persistență sau recurență a febrei) vor fi suspicionate:
   - abcese miocardice sau metastatice;
   - embolii recurente;
   - penetrație insuficientă a antibioticelor în interiorul vegetației.

3. Rupturile valvulare și insuficiența cardiacă pot surveni în pofida eficienței tratamentului etiologic (structurile fragilizate pot ceda hemodinamic)!

4. Persistența febrei însoțită de rush sugerează alergie la antibiotice, impunînd schimbarea drogului ± corticoterapie (prudentă).

5. Vegetațiile pot persista cca 3 ani după vindecarea etiologică.

2.1. Tratamentul înainte de izolarea și identificarea germenului și a sensibilității la antibiotice

2.1.1. Criterii clinice

- valvă mecanică sau nativă ?
- debut acut pe cord indemn sau subacut pe cardiopatie preexistentă ?
- pacient drogat ?

2.1.2. Conduită

1. *Debut subacut, valvă naturală, pacient nedrogat* → cel mai rezistent dintre germenii probabili este *enterococul*.
2. *Debut acut, valvă naturală, pacient nedrogat* → cel mai rezistent dintre germenii probabili este *stafilococul auriu*.
3. *Pacient protezat valvular* → germenii cei mai probabili (*stafilococ auriu, bacili Gram (-), streptococ epidermidis*) sunt rezistenți la β-lactamine, deci se poate începe cu VANCOMICINĂ.
4. *Debut acut, pacient drogat* → germenul cel mai probabil este *stafilococul auriu*, de asemenea rezistent la β-lactamine (→ VANCOMICINĂ).

Scanned with OKEN Scanner

2.2. Tratamentul după identificarea germenului

2.2.1. Endocardita pe valvă naturală

2.2.1.1. EB cu streptococ viridans

Tratamentul durează de regulă mn. 4 săpt. Se începe cu

- PENICILINĂ G 300.000 UI/kgc/zi (≈ 20 mil UI/zi) în perfuzie i.v., asociind PROBENECID 0,5 g × 4/zi sau
- AMOXICILINĂ 100 mg/kgc/zi (6-8 g/zi).

În cazul lipsei de răspuns terapeutic evident după 3 zile, se dublează doza de Penicilină, asociind timp de 10-14 zile (nu mai mult, deoarece este oto- şi neurotoxică), GENTAMICINĂ 1,5 mg/kgc/12h (3mg/kgc/zi ≈ 240 mg/zi i.m.).

În caz de intoleranţă sau eşec la peniciline:

- VANCOMICINĂ 15 mg/kgc/12h i.v. (perfuzie de mn. 1h) ≈ 30 mg/kgc/zi sau
- CEFTRIAXONĂ 2g/zi i.v. (perfuzie unică).

2.2.1.2. EB cu stafilococ

Tratamentul durează de regulă mn. 6 săpt. Se începe cu

- OXACILINĂ sau NAFCILINĂ 100-150 mg/kgc/zi i.v. (4 perfuzii de mn. 1h – mx. 8 g/zi), iar *în caz de intoleranţă sau alergie la β-lactamine:*
- VANCOMICINĂ 30 mg/kgc/zi (15 mg/kgc/12h)

± GENTAMICINĂ 1,5 mg/kgc/12h × 14 zile sau METICILINĂ 2 mg/kgc/12 h × 14 zile

+ în caz de rezistenţă la meticilină:

RIFAMPICINĂ 20-30 mg/kgc/zi (300 mg/8h)
ACID FUSIDIC 500 mg/6h
PEFLOXACINĂ 400 mg/12h
FOSFOMICINĂ 150-200 mg/kgc/zi i.v. (în 3 perfuzii);
atenţie: implică aport mare de sodiu!

2.2.1.3. EB cu enterococ

Se începe cu PENICILINĂ 30-40 mil UI/zi sau AMPICILINĂ 12 g/zi × 4-6 săpt. + GENTAMICINĂ 3 mg/kgc/zi × 10-14 zile.

În caz de eşec sau intoleranţă la peniciline:

- VANCOMICINĂ + GENTAMICINĂ.

2.2.1.4. EB cu bacili Gram (–) grup Hacek

- CEFOTAXIM 1 g/4-6h × 6 săptămîni +
- GENTAMICINĂ 3 mg/kgc/zi × 14 zile.

2.2.1.5. EB cu enterobacteriacee sau pseudomonas

– *β-lactamină* (cefalosporină de gen. III: AZTREONAM sau IMIPENEM) + *aminoglicozid.*

2.2.2. Endocardita la protezaţi

Tratamentul durează cca 6 săptămîni.

- *Streptococul şi stafilococul meticilino-sensibil* → dublă asociere:
  - β-lactamină/VANCOMICINĂ + aminoglicozid
- *Stafilococul meticilino-rezistent* → triplă asociere:
  - VANCOMICINĂ + aminoglicozid + RIFAMPICINĂ / ACID FUSIDIC / FLUORQUINOLONĂ
- *Fungi*:
  - AMFOTERICINĂ B 1-1,5 mg/kgc/zi × mn. 6-8 săpt. sau
  - 5-FLUCITOZINĂ 1-1,5 mg/kgc/zi × mn. 6-8 săpt. sau mai bine
  - FLUCONAZOL 400 mg/zi în ziua I, apoi 200 mg/zi × 10-12 săpt. după negativarea hemoculturilor
  - MICONAZOL/ECONAZOL sunt de asemenea eficiente.

2.2.3. Endocarditele cu hemoculturi (–)

a) pe valvă nativă: AMOXICILINĂ/PENICILINĂ + GENTAMICINĂ

b) la protezaţi > 1 an → dublă asociere: VANCOMICINĂ + aminoglicozid

în caz de eşec: CEFOTAXIM + reimplantare valvulară

c) la protezaţi < 1 an → triplă asociere: VANCOMICINĂ + aminoglicozid + RIFAMPICINĂ

în caz de eşec: reimplantare valvulară.

2.2.4. Endocardita inimii drepte la drogaţi

Germenul implicat de obicei este *stafilococul auriu*; tratamentul durează 6 săptămîni.

- CIPROFLOXACINĂ (200 mg × 2/zi i.v., apoi p.o. 750 mg × 2/zi) + RIFAMPICINĂ 300 mg/8h sau
- NAFCILINĂ (2 g/4h i.v.) + TOBRAMICINĂ 1,7 mg/kgc/8h,
- AMPICILINĂ + GENTAMICINĂ + RIFAMPICINĂ.

3. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

OBIECTIVE (Acar, 1992):

1) ***corijarea disfuncţiei valvulare*** prin *proteze* sau *plastie*;
2) ***excizia ţesutului infectat*** (focar de rezistenţă la antibiotice);
3) ***deterjarea şi colmatarea cavităţilor abcedate*** (abcese ale inelului aortic, septului interventricular sau sinusurilor Valsalva);
4) ***închiderea fistulelor intercavitare***;
5) ***excizarea vegetaţiilor mobile*** (risc emboligen).

3.1. Tratamentul de urgenţă

Pînă nu demult strict interzis, se recomandă actualmente ferm în caz de:

a) în EB pe valvă nativă

- insuficienţă cardiacă severă prin insuficienţă valvulară acută (fenestraţie sau ruptură valvulară prin ulceraţii, rupturi de pilieri);
- lipsă de răspuns după 1 săptămînă de tratament energic şi adecvat;
- embolii repetate (în special în teritorii vitale);
- abcese septale sau perivalvulare (depistate echografic);
- recăderea endocarditei în primele 3 luni după cură;
- recurenţa endocarditei (la peste 6 luni după cură, cu afectarea valvulei iniţiale sau a altei valvule);
- afectarea sinusului Valsalva sau a ţesutului nodal (BAV);
- endocardită fungică fără răspuns după 7 zile de tratament antibiotic corect.

Scanned with OKEN Scanner

b) în EB pe valvă protetică, în plus:
- dezinserţia protezei;
- degradarea ţesutului bioprotetic;
- colmatarea protezei;
- etiologie nestreptococică în cazul în care tratamentul nu este rapid eficient (în 3 zile).

3.2. Corecţia chirurgicală tardivă

Se practică la mn. 6 luni de la vindecarea procesului infecţios, adresîndu-se viciilor dobîndite sau congenitale.

3.3. Asanarea focarelor infecţioase extracardiace

(poartă de intrare sau metastaze septice) este obligatorie în anumite situaţii (drenajul abceselor dentare, splenectomie în caz de abces splenic etc.).

3.4. Rezultatele corecţiilor chirurgicale cardiace

depind de:
- gravitatea alterării hemodinamice;
- tipul endocarditei (pe valvă nativă sau proteză);
- germenul responsabil;
- natura intervenţiei.

Mortalitatea perioperatorie variază între 5-30%, dar rata supravieţuirii la distanţă în timp este crescută (> 70% la 8 ani – Acar, 1992).

N.B. Diagnosticul de endocardită bacteriană fiind greu de precizat – într-un număr mare de cazuri constatîndu-se fie exces de diagnostic (overdiagnosis), fie lipsă de diagnostic (underdiagnosis) – au fost propuse criterii mai precise:

CRITERIILE VON REYN - BETH - ISRAEL PENTRU DIAGNOSTICUL ENDOCARDITEI INFECŢIOASE

DEFINITE (CERTE)	Evidenţierea directă a endocarditei infecţioase bazată pe: 1) examenul microscopic al materialului valvular recoltat la intervenţia chirurgicală sau la autopsie sau 2) examenul bacteriologic al vegetaţiei valvulare sau al emboliei periferice
PROBABILE	A. Hemoculturi pozitive persistente (mn. 2 HC recoltate, cu 2 din 2 sau 3 din 3 pozitive, sau mn. 70% pozitive dacă HC ≥ 4) + unul din următoarele: 1. suflu de regurgitare nou instalat 2. cardiopatie predispozantă (boli cardiace valvulare sau congenitale definite sau proteză valvulară, *nu* şi pacemaker) sau vasculopatie (peteşii, hemoragii splinter, hemoragii conjunctivale, pete Roth, noduli Osler, leziuni Janeway, meningită aseptică, glomerulonefrită, embolii pulmonare, coronariene, SNC, periferice) B. Hemoculturi negative sau intermitent pozitive + următoarele 3 elemente: 1. febră 2. suflu de regurgitare nou instalat şi 3. fenomene vasculare
POSIBILE	A. Hemoculturi persistent pozitive + unul dintre următoarele elemente: 1. cardiopatie predispozantă 2. fenomene vasculare B. Hemoculturi negative sau intermitent pozitive + următoarele 3 elemente: 1. febră 2. suflu de regurgitare nou instalat şi 3. fenomene vasculare C. Numai în caz de streptococ viridans: 1. hemoculturi (mn. 2) fără sursă extracardiacă + 2. febră
EXCLUSE	A. Endocardită improbabilă, diagnostic alternativ aparent prezent B. Endocardită probabilă, antibioterapie empirică justificată C. Endocardită cu hemoculturi negative diagnosticată clinic dar exclusă postoperator sau post-mortem

Fiind criticabile, deşi larg folosite, s-a propus înlocuirea acestora cu

CRITERIILE DUKE, 1994

I. ENDOCARDITĂ INFECŢIOASĂ DEFINITĂ (CERTĂ)

CRITERII PATOLOGICE (de laborator)
- microorganisme: demonstrate prin cultura sau histologia vegetaţiei / vegetaţiei embolizate / abcesului intracardiac
- leziuni patologice: vegetaţii sau abcese intracardiace prezente, confirmate histologic ca endocardită activă

CRITERII CLINICE (definite în tabelul alăturat)

2 criterii majore sau 1 major + 3 minore sau 5 minore →

II. ENDOCARDITĂ INFECŢIOASĂ POSIBILĂ

Semne compatibile cu EBSA care nu se pot clasa drept "definite", dar nici "rejetate"

III. ENDOCARDITĂ EXCLUSĂ (REJETATĂ)
- dg. alternativ ferm pt. manifestările presupuse de EBSA
- rezolvarea "semnelor de endocardită" după mx. 4 zile de antibioterapie
- absenţa dovezilor anatomopatologice de EBSA la ex. chirurgical sau autopsie după mx. 4 zile de antibioterapie

CRITERII MAJORE

Hemoculturi pozitive
- * *microorganisme tipice* pentru E.I. la 2 HC separate: S. viridans, S. bovis, grup HACEK sau stafilococ auriu sau enterococ dobîndit intraspitalicesc în absenţa unui focar primar sau
- * *HC (+) persistente*, definită ca izolarea germenului *compatibil* cu EBSA

Dovada implicării endocardice
- * *Echograma (+) pt. E.I.*: a) mase oscilante intracardiace pe valve sau pe structurile de suport sau în calea jetului de regurgitare sau pe materialul implantat în absenţa altei explicaţii anatomice alternative b) abcese c) noi dehiscenţe parţiale de valve protetice sau d) noi regurgitări valvulare

CRITERII MINORE
- predispoziţia: cardiopatie preexistentă, uz de droguri i.v.
- febră ≥ 38°C
- fenomene vasculare
- fenomene imunologice (GN, factor reumatoid)
- dovezi microbiologice fără caracter de criteriu major
- dovezi echografice fără caracter de criteriu major

Scanned with OKEN Scanner

18. PERICARDITELE

A. PERICARDITA ACUTĂ

DEFINIŢIE: inflamaţie acută a pericardului, evoluînd fie cu exsudat puţin (mx. 200 ml; N < 30 ml), foarte bogat în fibrină (pericardită sica), fie cu exsudat abundent (pericardită lichidiană) serofibrinos, hemoragic, purulent sau chiliform.

INCIDENŢĂ:

- clinic ≈ 1‰ din internări;
- necroptic = 2-6% din cazuri, deci probabil *underdiagnosis* (cazurile oligosimptomatice rămîn nediagnosticate).

Incidenţa a crescut în ultimii ani, atît aparent (datorită introducerii echocardiografiei), cît şi real prin:
- dezvoltarea chirurgiei cardiace (sdr. postcardiotomie);
- prelungirea duratei de viaţă a pacienţilor cu IRC;
- utilizarea radioterapiei.

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Consecinţele hemodinamice depind de următorii factori:
1. cantitatea de lichid pericardic;
2. viteza de instalare a lichidului;
3. distensibilitatea sacului pericardic;
4. complianţa pereţilor cordului.

Acumularea rapidă poate produce tamponadă chiar la cantităţi relativ mici (300 ml de lichid), în timp ce cantităţi mari, dar lent instalate, pot fi tolerate asimptomatic:
- **cantităţile mici** (200-300 ml) produc de obicei tulburări hemodinamice minore;
- **cantităţile mari** (peste 1000 ml), sau chiar medii dar rapid instalate, conduc la *tamponadă cardiacă*;
- **cantităţile mari, lent instalate**, determină, în timp, *insuficienţă cardiacă dreaptă*.

În mod normal, presiunea intrapericardică este egală cu cea intrapleurală şi uşor mai mare decît presiunea telediastolică a celor doi ventriculi (PVSTD şi PVDTD).

Consecinţele compresiunii exercitate de lichidul acumulat intrapericardic sunt:

1° *asupra pereţilor miocardici:* **insuficienţă cardiacă hipodiastolică** (echo: deformează pereţii VD);

2° *la nivelul cordului drept:* **scade complianţa VD** (deci umplerea diastolică) → **scade debitul sistolic al VD + stază retrogradă** în marea circulaţie, cu creşterea consecutivă a presiunii venoase;

3° *la nivelul cordului sting:*
- **scade debitul sistolic al VS → scade TA**
- **creşte PCP** (dar, afluxul fiind redus, staza pulmonară este minoră);

4° *asupra emergenţei cavelor* determină **puls paradoxal:** în mod normal, în cursul inspirului, scăderea presiunii intratoracice creşte afluxul de sînge cav spre AD-VD (deci creşte umplerea diastolică a VD-pulmon-AS-VS), iar pulsul se amplifică prin creşterea volumului sistolic ejectat; în pericardită, compresiunea asupra emergenţei cavelor şi a AD exercitată de lichidul pericardic scade afluxul venos şi reduce umplerea diastolică a VD – volumul terminal-diastolic –, deci scade afluxul de sînge la pulmon; în plus, în inspir, capacitanţa vaselor pulmonare creşte, iar umplerea AS este jenată de presiunea crescută din sacul pericardic, astfel încît sîngele va stagna în circulaţia pulmonară (pooling), umplerea VS va fi mai redusă şi deci şi volumul ejectat de VS va fi scăzut, rezultînd scăderea amplitudinii undei de puls;

5° *asupra organelor mediastinale:* **sindrom mediastinal.**

Efectele compresiunii se exercită iniţial asupra AD, apoi şi asupra VD şi, în final, asupra VS (în funcţie de grosimea pereţilor).

Iniţial, reducerea debitului sistolic este compensată prin: (1) **mecanism adrenergic** (cu tahicardie sinusală → creşterea FEj şi deci a debitului cardiac/minut) şi (2) **creşterea retenţiei hidrosaline** (prin inhibarea factorului natriuretic atrial). Ulterior, creşterea compresiunii depăşeşte mecanismele compensatorii, reducerea debitului cardiac determinînd hipoperfuzie tisulară cu oligurie.

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. DIAGNOSTICUL DE EXISTENŢĂ AL INFLAMAŢIEI PERICARDICE

1.1. Faza sica

Clasic – TRIADA: ***durere precordială + febră + frecătură pericardică***.

- **durere precordială de tip pericardic** (uneori retrosternală, infarctoidă), cu iradiere în teritoriul frenic (gît, umeri, apendice xifoid), amplificată la apăsarea stetoscopului, inspir, tuse, rotaţia toracelui, decubit; este persistentă (zile) şi diminuă la ridicare şi aplecare înainte;
- uneori, **dispnee moderată** (antalgică) + **tuse seacă** + **sughiţ**;
- **frecătură pericardică** – plasată în plină matitate cardiacă, ritmată de bătăile cordului (pe care le respectă, spre deosebire de frecătura pleurală), persistentă în apnee, variabilă de la o zi la alta;
- **semne generale**: febră, transpiraţii, scădere ponderală;
- ECG: aspect de leziune subepicardică cu supradenivelare ST (în special în DI-DIII şi V2-V6), concordantă (fără imagine în oglindă); subdenivelarea ST este de tip concav (spre deosebire de cea de cauză coronariană, care este convexă).

1.2. Faza exsudativă

1.2.1. Prezumţia diagnostică

Clinic:

- durerea scade în timp (prin acumularea lichidului care separă foiţele pericardice);
- dispneea creşte proporţional cu cantitatea şi ritmul de acumulare a lichidului;
- creşterea ariei matităţii cardiace + şoc apexian nepalpabil (sau perceptibil în plină matitate);
- frecătură pericardică la limita superioară a matităţii + zgomote cardiace asurzite;
- semne de tamponadă cardiacă – *triada de compresiune a lui Beck* (triada "inimii liniştite") – doar în 2% din cazuri:
  1) creşterea presiunii venoase peste 16 cm H_2O prin decompensare cardiacă hipodiastolică dreaptă (edeme, hepatomegalie, jugulare turgescente), fără stază pulmonară
  2) hTA + puls paradoxal Küssmaul (diminuarea sau dispariţia pulsului în inspir indicînd o reducere de peste 10 mm Hg a TAs)
  3) cord liniştit, cu pulsaţii slabe şi tahicardie moderată;
- semne de compresiune mediastinală:
  - esofagiană → disfagie
  - recurenţială → disfonie
  - frenică → sughiţ
  - bronşică → tuse
  - pulmonară → dispnee (fără ortopnee), atelectazie.

Radiologic:

- umbra cordului mărită, cu arcuri estompate, contrastînd cu pedicului vascular normal ("cord în carafă"), nepulsatilă radioscopic, mult etalată în decubit dorsal;
- pulmon clar, fără stază hilară (spre deosebire de cardiomiopatiile cu cardiomegalie);
- epanşament pleural (de obicei stîng) de însoţire în 25% din cazuri (mai ales în pericardita bacilară şi în cea idiopatică); epanşamentul pleural drept apare în special în caz de insuficienţă ventriculară stîngă (miopericardită);
- hemidiafragmul stîng poate fi mascat, "înecat" în umbra cordului.

N.B. În acumulările lichidiene sub 250 ml nu apar modificări radiologice.

ECG:

- supradenivelare ST concordantă, cu racordare lentă la unda R (nu abruptă ca în IMA) şi fără imagine de subdenivelare "în oglindă" – apare în faza iniţială în toate derivaţiile exceptînd aVR şi V1;
- unde T negativate odată cu revenirea ST la linia izoelectrică; revenirea la normal se face lent;
- microvoltaj (proporţional cu cantitatea de lichid);
- alternanţa electrică poate însoţi tamponada.

1.2.2. Confirmarea diagnosticului

1.2.2.1. Echocardiografia este cea mai sensibilă şi mai precisă metodă de detecţie şi cuantificare (*GOLDEN STANDARD* în pericardita exsudativă), importantă pentru:

◊ diagnostic: evidenţiază şi epanşamentele mici, sub 200 ml, uneori permiţînd diferenţierea exsudatului (vizualizarea franjurilor de fibrină) de transsudat sau obiectivînd tumora cauzală; în plus, permite ghidajul punctiei pericardice (reducînd riscurile);

◊ estimarea cantităţii de lichid (Teicholz):
→ 10 mm ≈ 800 ml
→ 17 mm ≈ 1000 ml
→ 20 mm ≈ 1250 ml

◊ prognostic: compresia cavităţilor drepte (colapsul diastolic) anunţă tamponada chiar înaintea apariţiei semnelor clinice; apreciază evoluţia în dinamică a lichidului.

Epanşamentele mici (< 200 ml) determină apariţia unui spaţiu anechogen între foiţele pericadice (care au mobilitatea păstrată) doar intermitent (sistolic şi protodiastolic) şi exclusiv posterior (unde se acumulează gravitaţional).

Epanşamentele mai mari (> 300 ml) determină decolare posterioară permanentă, iar cele masive şi anterioară, cordul plutind liber în sacul pericardic (*"swinging heart"*).

Tamponada determină, în afara colapsului diastolic al cavităţilor compliante (AD, VD, AS, mai rar VS), reducerea vitezei de umplere a VS (panta EF < 50 mm/s), variaţia diametrelor ventriculilor şi a fluxurilor transvalvulare cu respiraţia, precum şi dilataţia venei cave inferioare neinfluenţată de respiraţie.

1.2.2.2. Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară sunt mai puţin sensibile, mai laborioase şi mai costisitoare decît echografia, fiind utile în cazuri speciale (ex.: pericardite neoplazice, cînd pot evidenţia tumora).

Scanned with OKEN Scanner

1.2.2.3. **Cardioangiografia** cu substanță de contrast, ca și **scintigrafia**, evidențiază cavități cardiace mici, contrastînd cu cardiomegalia atestată radiologic.

1.2.2.4. **Cateterismul cardiac** (practicat doar excepțional) indică:
- tendința de egalizare a presiunilor telediastolice ale VD și VS;
- creșterea PAD + aspect deep-platou al PVD (accentuarea colapsului sistolic "x" și dispariția colapsului diastolic "y");
- vîrful cateterului (intens radioopac), în contact cu peretele lateral al AD rămîne separat de transparența pulmonară printr-o bandă opacă.

1.2.2.5. **Puncția exploratorie**, efectuată sub control ECG și ghidaj echografic, diferențiază exsudatele de transsudate, analiza lichidului oferind indicii etiologice prețioase (*v. Examenul lichidului pleural*). Ea devine obligatorie în suspiciunea de pericardită purulentă (febră, frisoane, leucocitoză, alterarea stării generale), ca și în revărsatele febrile (de etiologie necunoscută) care cresc în abundență (după 2-3 săptămîni), situație în care se vor însoți de *biopsie pericardică* (în special în cazul suspiciunii de neoplazie).

Tehnica punctiei pericardice echoghidate *(Mayo Clinic)*

Locul:	optim în UTIC.
Personal:	2 medici: unul efectuează puncția, celălalt manevrează echosonda, permițînd monitorizarea (de obicei în poziție apicală).
Materiale:	angiocateter de 14 GA prin care va culisa un cateter de tip pleurocath sau centrocath Vygon.
Precauții:	asigurarea unei căi venoase pentru administrarea unei medicații de necesitate.
Calea:	de obicei subxifoidiană (unde distanța pînă la pericard este mai mică, riscul perforației fiind redus).
Procedeu:	acul se introduce inițial sub un unghi de 30° față de peretele abdominal, apoi tinde către orizontală, spre articulația cleidosternală dreaptă; se aspiră lent și se injectează mereu mici cantități de xilină 1%; la apariția primelor picături de lichid pericardic se va realiza *echocontrast pericardic*, prin microcavitație, injectîndu-se rapid 10 ml de glucoză (sau se reinjectează lichid pericardic); după poziționare, acul se retrage, rămînînd pe loc doar teaca pe care se va introduce inițial un ghid metalic iar apoi un cateter netraumatizant (tip pig-tail); se prelevează lichid pentru analiză; se aspiră lent (presiune de -30 cm H_2O), evacuarea durînd cîteva ore, dar menținînd drenul timp de 24h.

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Spectrul etiologic al pericarditelor s-a modificat radical în ultimii 30 de ani, pericarditele reumatismale și cele tuberculoase fiind rarisime în țările industrializate; pericardita purulentă este foarte rară grație antibioticelor. Deși etiologia virală a trecut în prim-plan, confirmarea acesteia este dificilă, fiind practic un diagnostic de excludere; virusurile cel mai frecvent incriminate sunt *Coxsackie B* și *Echovirusul tip 8*. În plus, au apărut pericarditele la imunodeprimați (SIDA): fungice și parazitare (toxoplasmoza).

Investigațiile etiologice sunt:

A. de rutină:
- VSH;
- leucogramă;
- creatininemie;
- CPK, LDH;
- IDR la tuberculină.

B. țintite:
- puncția și biopsia pericardică;
- hemoculturi;
- serologia HIV;
- titrul ASLO (în special la copii și tineri);
- aglutinine la rece (pentru a exclude *Mycoplasma pneumoniae*), teste serologice fungice;
- reacția Paul-Bunell Hăngănuțiu (pentru mononucleoză infecțioasă) și alte explorări virusologice (Ac antivirali);
- anticorpi anti-ADN (pentru LES);
- factor reumatoid;
- imunofluorescență (pentru toxoplasmoză).

2.1. Pericardita RAA survine în 10-20% din cazurile de RAA, în special în formele grave la copii și tineri, fiind de fapt o miopericardită sau o pancardită.

2.2. Pericardita TBC – frecvența a scăzut în țările industrializate de la 20-40% la 2-3%, dar rămîne crescută în țările lumii a treia – se produce fie prin însămînțare retrogradă de la adenopatii tuberculoase hilare sau mediastinale, fie prin diseminare hematogenă sau limfatică. Examenul microbiologic prin culturi al lichidului permite diagnosticul tardiv, dar biopsia pericardică poate tranșa rapid diagnosticul. Tratamentul poate fi inițiat însă și în cazul evidențierii unei limfocitoze în exsudat, dar în special la creșterea adenozindezaminazei (ADA) peste 30 UI/l.

2.3. Pericardita septică – în special la imunodeprimați și în chirurgia cardiacă – pneumococul a cedat primul loc stafilococului și germenilor Gram (-). ***Mecanisme:*** infecții de vecinătate (abces pulmonar, hepatic, subdiafragmatic, EBSA), septicemii, traumatisme accidentale sau chirurgicale. *Etiologia fungică* a crescut în frecvență odată cu extinderea antibioterapiei, în special la imunodeprimați, la fel și etiologia parazitară. SIDA se însoțește în cca 15-25% din cazuri de revărsat pericardic a cărui etiologie poate fi TBC, virotică (herpes, citomegalovirus), cu germeni oportuniști (Criptococcus neoformans, Nocardia) sau paraneoplazică.

2.4. Pericardita din infarctul miocardic
- *precoce* (epistenocardică) – nesemnificativă hemodinamic, dar contraindică anticoagulantele;
- *tardivă* (*sindrom Dressler*).

Scanned with OKEN Scanner

2.5. Pericardita din colagenoze (LES, poliartrită reumatoidă, mai rar în sclerodermie, dermatomiozită, sdr. Felty, granulomatoză Wegener, b. Still, arterită temporală Horton, periarterită nodoasă).

2.6. Pericardita posttraumatică (accident sau intervenţie pe cord – sindrom postcardiotomie).

2.7. Pericardita postradică (după aplicarea radiaţiilor ionizante în doze mari pentru cancer de sîn, tumori mediastinale etc.).

2.8. Pericardita uremică (mai frecventă în IRC decît în IRA).

2.9. Pericardita medicamentoasă

a) droguri cauzatoare de LES: procainamidă, hidralazină, metil-DOPA, HIN, difenilhidantoină;

b) reacţie de hipersensibilizare la penicilină, cromoglicat disodic etc.;

c) proces general de fibroză mediastinală la metisergid;

d) prin mecanism neclar (doxorubicină, daunorubicină, minoxidil, anticoagulante).

2.10. Pericardita de vecinătate (mixom atrial drept, DSA, anevrism de aortă, tumoră pulmonară, boală Hodgkin, pancreatită acută). **Pericardita paraneoplazică** este de obicei serohemoragică; biopsia tranşează diagnosticul în 90% din cazuri.

2.11. Pericardita virotică (coxsackie, echovirus, Ebstein-Barr, adenovirus, SIDA etc.).

2.12. Pericardita mixedematoasă

2.13. Pericardita idiopatică (25% din cazuri).

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

3.1. IMA pretează la confuzie prin:

- durere violentă cu sediu asemănător
- hTA
- frecătură pericardică posibilă (pericardită epistenocardică)
- aspectul ECG ischemico-lezional

dar:

- durerea este de durată mai scurtă (cîteva ore)
- ECG prezintă de regulă undă Q patologică, iar supradenivelarea segmentului ST alternează cu subdenivelări în alte derivaţii (aspect "în oglindă")
- se asociază sindromul de miocardocitoliză.

3.1. Anevrismul disecant de aortă:

- durerea iradiază în coloana vertebrală → abdomen;
- puls şi TA asimetrice;
- ECG normală;
- Echo (de preferinţă transesofagiană), CT şi aortografia atestă disecţia (pe care radiologia clasică o poate doar sugera).

N.B. Hemopericardul eventual asociat amplifică riscul de confuzie.

3.3. Afecţiunile pleuro-pulmonare dureroase (în special stîngi):

- pneumonii;
- pleurezii;
- pneumotorax spontan;
- infarct pulmonar.

3.4. Epanşamentele pericardice

3.4.1. Hidropericardul (*v. Hidrotoraxul*)

- absenţa contextului inflamator;
- contextul bolii de bază:
  - sindrom nefrotic
  - edeme carenţiale;
- insuficienţă cardiacă;
- analiza lichidului pericardic: transsudat cu proteine < 3 g/dl şi citologie săracă.

3.4.2. Hemopericardul

- traumatism toracic;
- ruptură de cord (IMA) cu tamponadă consecutivă;
- anevrism disecant de aortă difuzat în pericard;
- sindrom hemoragipar;
- tratament cu anticoagulante în boli care se pot complica cu pericardită (ex.: IMA).

3.4.3. Chilopericardul

- posttraumatic (ruptura canalului toracic);
- TBC;
- tumori mediastinale.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL GENERAL NESPECIFIC

1.1. Repaus la pat (spitalizare obligatorie) pînă dispar febra şi durerea, cu supraveghere hemodinamică (poate surveni tamponada!) şi etiologică (IMA?, proces piogen?).

1.2. Tratamentul simptomatic

1.2.1. Antiinflamatoare nesteroidiene (şi cu viză antalgică):

- ASPIRINĂ 750 mg/6h (3 g/zi) sau
- INDOMETACIN 25-50 mg/6h
- IBUPROFEN 400-600 mg/6h.

In extremis, durerea se calmează cu:

- MEPERIDINĂ 50-100 mg/6h i.m. sau
- MORFINĂ 10 mg i.m.

AINS impun precauţiile bine cunoscute. În caz de eşec, recidivă sau coafectare miocardică se impune:

1.2.2. Corticoterapia

- PREDNISON 1 mg/kgc/zi × 7 zile, scăzînd ulterior cu 5 mg la 3 zile pînă la o doză de 30 mg la 2 zile (*atenţie* la contraindicaţii, efecte secundare, rebound la sevraj!).

Scanned with OKEN Scanner

1.2.3. Antimalaricele de sinteză

° COLCHICINA 1 mg/zi (seara la culcare) pare utilă în special în caz de recidivă.

Atenție! Orice pericardită exsudativă care evoluează mai mult de 45 de zile în ciuda unui tratament general nespecific corect impune biopsia pericardică (etiologie adesea tuberculoasă sau neoplazică).

1.3. Tratamentul tamponadei

1.3.1. Pericardiocenteza percutană (premiera: *Schuh*, Viena – 1840!)

Indicații vitale pentru evacuare:

- TAs < 100 mm Hg sau cu 30 mm Hg sub TAs de fond;
- polipnee > 30 respirații/minut;
- puls paradoxal;
- presiune venoasă > 30 cm H_2O (> 2 mm Hg) sau PVC > 150 cm H_2O (> 10 mm Hg);
- lichid masiv (radiologic sau echografic).

Riscuri: efectuată orb, prezintă risc de complicații letale prin dilacerare de miocard, coronare sau pulmon, moarte subită prin FbV sau oprire cardiacă (reflex vagal); în condiții de monitorizare ECG și hemodinamică (TA, PV, optim cateterism cardiac drept + cateter pericardic) și ghidaj radiologic (Stanford) sau Echo-2D (Calaghan) riscul scade considerabil.

Precauții:

- perfuzie prealabilă cu DOPAMINĂ/DOBUTAMINĂ în caz de șoc;
- premedicație cu DIAZEPAM și ATROPINĂ pentru a preveni reflexul vagal;
- anestezie locală;
- ac de lungime 15-18 cm, cu bizou scurt;
- asepsie perfectă;
- monitorizare ECG și HD;
- ghidaj (Echo sau Rx).

Căi de abord:

- *subxifoidiană* (*procedeul Marfan*) în unghiul dintre apendicele xifoid și rebordul costal stîng, direcționat spre umărul drept – este preferabilă deoarece nu riscă lezarea coronarei interventriculare anterioare;
- *intercostală laterală* (în spațiul V i.c. stîng, paraapexian);
- *intercostală parasternală* (spațiul V i.c., cu acul dirijat orizontal spre D4).

Efecte:

- dispariția pulsului paradoxal;
- normalizarea presiunii intrapericardice;
- normalizarea PAD și PVD;
- creșterea debitului cardiac.

N.B. Drenajul continuu pe cateter percutan încă 24h după rezolvarea urgenței constituie o precauție utilă în cazul tamponadei.

1.3.2. Drenajul chirurgical convențional are avantajul de a permite examenul histopatologic al pericardului biopsiat:

1.3.2.1. Pericardiotomia (Larrey, 1829) constă în rezecția chirurgicală a unei mici ferestre xifoidiene + tub de dren.

1.3.2.2. Pericardectomia (Hallopeau, 1900) se practică in extremis (limitată sau completă).

1.3.3. Drenajul chirurgical neconvențional

1.3.3.1. Drenajul prin videochirurgie toracoscopică permite puncții multiple pericardice, pleurale, mediastinale.

1.3.3.2. Crearea unei ferestre pleuropericardice cu sonda cu balonaș de valvuloplastie tip Inoué.

N.B. Tratamentul anticoagulant este strict contraindicat (risc de hemopericard), cu excepția purtătorilor de proteze vasculare sau valvulare aflați sub tratament anticoagulant cronic, la care stoparea acestuia ar determina risc major de colmatare a protezei; la aceștia se recomandă însă trecerea de la anticoagulantele orale la heparină pentru ca, în caz de hemoragie, să se poată stopa brusc și să se administreze Sulfat de protamină.

2. TRATAMENTUL ETIOPATOGENIC

2.1. Pericardita RAA: PENICILINĂ + PREDNISON (*v. RAA*).

2.2. Pericardita virală și pericardita idiopatică impun doar tratament general.

2.3. Pericardita bacteriană (septică) este foarte gravă, cu prognostic rezervat (mortalitate 30% azi!); se tratează cu:

- **antibiotice** pe cale generală, energic (ca în endocardita bacteriană);
- **pericardiocenteză** prin cateter in situ, cu evacuări repetate, urmate de spălături cu ser fiziologic + administrare finală de antibiotic pe cateter;
- **pericardectomia** se recomandă în caz de eșec al pericardiocentezei, la 2-3 săptămîni, pentru a evita pericardita constrictivă (care are tendință de instalare precoce).

2.4. Pericardita TBC

2.4.1. Tratamentul tuberculostatic

Se administrează (deși este o serozită!) în quadruplă asociere *(Regim I)*:

RMP + HIN + PZM + SM × 7/7 × 2 luni, apoi
RMP + HIN încă 4 luni (preferabil tot 7/7).

Măsuri de precauție: *v. Tuberculoza pulmonară.*

2.4.2. Corticoterapia

° PREDNISON 1 mg/kgc/zi pînă la reducerea febrei, apoi se scade progresiv (durata totală = 2-3 luni).

Efecte scontate:

- potențarea tuberculostaticelor;
- facilitarea resorbției;
- prevenirea fibrozării (a pericarditei constrictive).

2.4.3. Pericardectomia (sub tratament tuberculostatic)

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii (chiar dacă TBC rămîne activă):
- evoluţie spre fibrozare (control echografic);
- persistenţa lichidului după mai mult de 6 săptămîni de tratament tuberculostatic.

2.5. Pericardita neoplazică recidivantă poate beneficia, ca şi pleurezia, de:
- evacuare;
- instilare locală de citostatice;
- *in extremis*, **simfizare** *(pericardiodeză)* prin administrare intrapericardică de TETRACICLINĂ.

B. PERICARDITA CRONICĂ

DEFINIŢIE: inflamaţie cronică a pericardului, cu fibroză retractilă ± impregnare calcară a sacului pericardic, ceea ce determină limitarea permanentă a expansiunii diastolice a cordului.

Există de fapt 3 forme anatomo-patologice:

I. **fibro-adezivă** (concretio + acretio cordis);

II. **fibro-calcară** (impregnare calcară a sacului pericardic = *"Panzerherz"* + leziuni inflamatorii şi degenerative ale miocardului subiacent);

III. **lichidiană non-simfizată.**

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Pericardul fibrozat (calcificat) limitează umplerea diastolică a tuturor camerelor inimii. În protodiastolă, cînd volumul intracardiac este mai mic decît limitarea impusă de sacul pericardic, umplerea nu este jenată şi se produce foarte rapid deoarece PVC > N (deci şi PAS > N, PAD > N); ea este stopată brusc în momentul cînd cordul atinge limitele sacului pericardic inextensibil, curba presiunii intraventriculare înregistrînd aspectul tipic "deep-platou". Inspirul nu mai creşte aportul de sînge la cordul drept, iar creşterea capacitanţei vasculare pulmonare poate chiar reduce aportul de sînge către cordul stîng (→ puls paradoxal).

Efecte:

1) volumul ejectat/sistolă scade, iar debitul cardiac/minut se reduce în ciuda tahicardiei compensatorii;
2) presiunea venoasă sistemică creşte: iniţial menţine umplerea diastolică, dar ulterior apare staza retrogradă cu ascită şi edeme.

Funcţia sistolică va fi deprimată (de obicei tardiv) consecutiv fibrozei miocardice invadante, ischemiei (prin compresia extrinsecă a coronarelor) şi atrofiei miocardice, de aceea pericardectomia nu poate fi prea mult amînată.

N.B. Hipoproteinemia/hipoalbuminemia pot apărea consecutiv creşterii presiunii sistemice şi blocării drenajului limfatic al intestinului subţire → enteropatie cu pierdere de proteine (accentuează edemele).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică
- dispnee de efort fără ortopnee (de obicei);
- dureri precordiale ± accentuarea acestora la hiperextensia capului;
- matitate cardiacă de dimensiuni normale!
- şoc apexian nepalpabil sau fix (nedeplasabil cu poziţia) şi retractat;
- ritm în 3-4 timpi (prin vibranta pericardică, componenta diastolică fiind plasată la cca 100 ms după Z_2) ± stenoză mitrală extrinsecă (rar);
- puls mic, uneori paradoxal;
- TA scăzută;
- hipertensiune venoasă, jugulare turgide (fenomen accentuat în inspir);
- ascită care precedă edemele şi se reface rapid după evacuare;
- hepatomegalie dureroasă + circulaţie colaterală de tip cavo-cav superior;
- pulmon "curat" (fără semne de stază!).

1.2. Confirmarea paraclinică

Radiologic:
- cord cu dimensiuni normale sau scăzute, hipopulsatil + unghi cardio-frenic mascat de aderenţe;
- lizereu calcar + calcificări ale şanţurilor atrioventricular şi interventricular;
- eventual epanşament pleural.

ECG poate evidenţia (necaracteristic):
- microvoltaj;
- FbA sau RS ± "P mitral" (prin tulburări de conducere intraatrială);

± tulburări de repolarizare;

± tulburări de conducere atrio-ventriculară şi intraventriculară.

Echo:

Mod M:
- două linii paralele (pericardul visceral şi cel parietal) separate printr-un spaţiu clar de cca 1 mm;
- deplasare bruscă paradoxală posterioară a septului interventricular în protodiastolă, coincizînd cu vibranta pericardică;
- hipomotilitatea peretelui posterior al VS.

Scanned with OKEN Scanner

Mod 2D:
- pericard dens, imobil, îngroşat;
- dilatarea VCI şi a venei hepatice.

Jugulograma:
- dispariţia colapsului sistolic "x";
- undă "V" precoce + aspect deep-platou diastolic "y" ("semnul rădăcinii patrate").

Cateterismul drept:
- PVS: aspect deep-platou (creşterea bruscă a PVSTD);
- scăderea debitului cardiac (dar FEjVS = N);
- creşterea spre egalizare a presiunii atriale cu cea ventriculară şi a presiunii din cavităţile drepte cu cea din cavităţile stîngi (terminal diastolic).

Tomodensitometria şi RMN → îngroşarea pericardică.

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Profilaxia şi tratamentul bolilor infecţioase au schimbat radical incidenţa şi spectrul etiologic al pericarditei constrictive:

1. idiopatică = 40%;
2. postradică = 30% (la doze peste 5000 R);
3. postoperatorie (postpericardiotomie) = 10%;
4. boli sistemice (PCE, PAN, LES);
5. infecţii bacteriene (în special TBC) – în scădere de pe primul loc la sub 2%.

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

3.1. Afecţiuni edematoase
- ciroză hepatică;
- sindroame nefrotice;
- sindrom cav superior.

3.2. Valvulopatii extrinseci (care se produc prin propagarea inflamaţiei, fibrozării şi calcificării dinspre pericard spre planşeul atrio-ventricular) se pot confunda cu:
- stenoza mitrală;
- stenoza aortică;
- stenoza pulmonară;
- stenoza tricuspidiană (de obicei asociată cu SM).

3.3. Cardiomiopatii restrictive infiltrative (cardiomegalie, IVS cu galop şi dispnee cu ortopnee):
- amiloidoză;
- hemocromatoză;
- sarcoidoză;
- fibroelastoză endocardică.

Diagnosticul diferenţial este esenţial deoarece intervenţia chirurgicală poate fi fatală în caz de restricţie miocardică şi salvatoare în caz de constricţie pericardică. În afara contextului clinic diferit, examenul cordului poate oferi date sugestive în favoarea afectării miocardice: *clinice* (insuficienţă mitrală sau tricuspidiană funcţională, galop, tendinţă la EPA), *electrocardiografice* (BRS, HVS, uneori undă Q) şi *echografice* (HVS concentrică, ancoşă sistolică anormală a septului interventricular, dar mai ales creştere moderată de mx. 110 ms a timpului de umplere faţă de cca 50 ms în pericardita constrictivă).

Cateterismul cardiac ar oferi datele cele mai clare (Andersen & Hansen, 1994):

	Cardiomiopatia restrictivă	Pericardita constrictivă
PVSTD - PVDTD	< 6 mm Hg	> 6 mm Hg
PVDTD/PVDmx.	< 1/3	≥ 1/3
PAPs	> 50 mm Hg	< 50 mm Hg
PAPs/PAD	> 3,5	< 3,5
Index cardiac	↓↓↓	↓ sau N

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL MEDICAL (simptomatic)

Indicaţii:
- de aşteptare (înaintea tratamentului chirurgical);
- în contraindicaţiile tratamentului chirurgical:
  - consecinţe hemodinamice minore
  - coafectare miocardică severă şi ireductibilă
  - speranţă de viaţă limitată (vîrstă avansată, tare organice majore: insuficienţă hepatică, insuficienţă renală).

N.B. Formele fără consecinţe hemodinamice, dar cu potenţial evolutiv, trebuie supravegheate atent.

Măsuri:
- repaus;
- dietă hiposodată şi hiperproteică (în caz de evacuări repetate);
- diuretice;
- anticoagulante;
- perfuzii cu plasmă, hidrolizate proteice, albumină umană în caz de hipoproteinemie ± hipoalbuminemie sau evacuarea epanşamentului pleural şi peritoneal (parţial şi prudent, deoarece există risc de deproteinizare);
- digitalizarea este justificată doar cu scop antiaritmic sau pentru coafectare miocardică majoră (asocierea insuficienţei cardiace hiposistolice la insuficienţa hipodiastolică).

2. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Pericardectomia (decorticarea pericardică) este unicul tratament logic; practicată la timp, dă rezultate excelente (vindecare).

Indicaţii:
- *formele tuberculoase tinere* (subacute) se operează du-

Scanned with OKEN Scanner

pă minimum 6 luni de tratament cu tuberculostatice şi corticoizi (pentru "răcirea" procesului inflamator), cînd încep să apară semnele de constituire: micşorarea cordului, creşterea presiunii venoase, hepatomegalie;

- *formele fibrozate sau calcificate* trebuie operate înaintea apariţiei cirozei cardiace şi a coafectării miocardice.

Precauţii:

- monitorizare intraoperatorie (ECG, hemodinamică);
- de preferinţă în condiţii de circulaţie extracorporeală;
- eliberarea VS să preceadă pe cea a VD (altfel existînd risc de EPA);
- decorticare minuţioasă şi delicată, cu respectarea coronarelor şi venelor cave;
- TBC atestată sau suspicionată impune tratament tuberculostatic timp de 14-28 de zile preoperator şi 12 luni postoperator.

Rezultate:

- compensare hemodinamică: dispar ascita, hepatomegalia (dacă nu a survenit ciroza cardiacă) şi hipertensiunea venoasă;
- mortalitate operatorie (prin aritmii şi decompensare) = 10%; factorii de risc sunt reprezentaţi de etiologia postradică şi PVDTD mare;
- supravieţuire la 5 ani = 70-85%, iar la 10-15 ani = 60-70% (mai mică în etiologia postradică).

Scanned with OKEN Scanner

19. ARITMIILE CARDIACE

DEFINIŢIE: tulburări în formarea sau/şi propagarea impulsului electric, cu semnificaţie clinică variabilă, de la aritmiile inocente, la cele cu risc vital.

CAUZE:

- hipoxie (CIC, IMA, HTA, valvulopatii);
- tulburări electrolitice
  - dietă dezechilibrată
  - pierderi extrarenale;
- iatrogene
  - supradozaj de diuretice
  - anestezice
  - antidepresive
  - digitalice
  - antiaritmice (pot avea efect aritmogen!).

DATE ELECTROFIZIOLOGICE

1. CLASIFICAREA ANATOMO-FUNCŢIONALĂ A ŢESUTULUI MIOCARDIC

1.1. Miocardul "de lucru"

- rol contractil;
- primeşte influxul de la ţesutul specific;
- potenţial de repaus diastolic constant;
- depolarizare brutală.

1.2. Miocardul "excito-conductor"

- rol în formarea şi conducerea excitaţiei;
- potenţialul diastolic creşte progresiv pînă la valoarea-prag care declanşează depolarizarea.

2. CLASIFICAREA ELECTROFIZIOLOGICĂ

Canalele ionice ale celulei (specifice pentru Na^+, K^+ şi Ca^{2+}) determină aspectul diferit al potenţialului de acţiune monofazic şi proprietăţile electrofiziologice particulare (canalele de Na^+ pentru fibrele cu răspuns lent, iar canalele de Ca^{2+} pentru fibrele cu răspuns rapid).

2.1. Fibrele cu răspuns rapid

Localizare:

- miocardul de lucru (atrial şi ventricular);
- porţiunea subnodală a ţesutului specific (zona Hiss-Purkinje).

Electrofiziologie:

Studiul potenţialului de acţiune monofazic (potenţial prag = -70 mV) demonstrează următoarele particularităţi în funcţie de deplasarea transmembranară a ionilor (fig. 19.1):

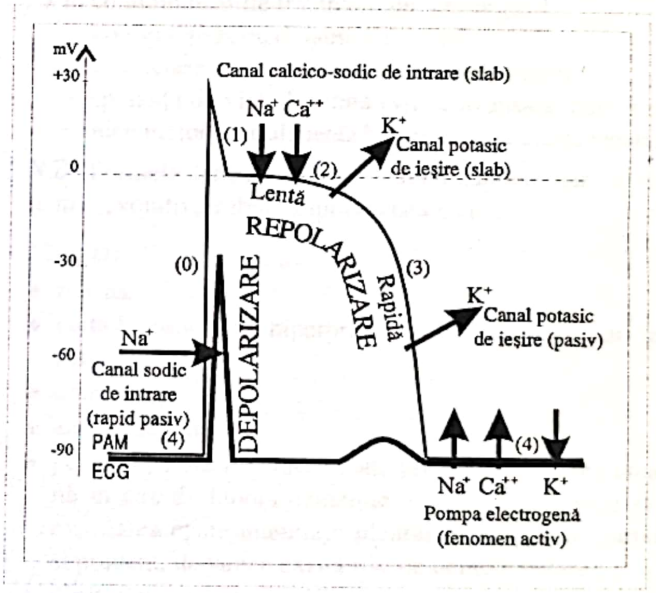


Figura 19.1
Aspectul PAM în funcţie de deplasările ionice

Potenţialul de acţiune (PA) se desfăşoară în 4 faze (faza 0 = depolarizarea şi fazele 1-3 = repolarizarea):

faza 0 = depolarizare rapidă şi puternică, consecutivă intrării masive de Na^+ în celulă prin canalul rapid, atingînd voltajul maxim de +30 mV; viteza de conducere este mare: 1 m/s în fibrele atriale şi 3 m/s în fibrele Purkinje;

faza 1 = repolarizarea iniţială rapidă ("overshoot"), PA revenind la 0 mV prin inactivarea canalului rapid de Na^+;

faza 2 = repolarizarea lentă (în platou), durînd cca 100 ms,

Scanned with OKEN Scanner

consecutivă deschiderii canalului lent calcico-sodic, cu intrarea Ca^{2+} în celulă şi scăderea voltajului la -20 mV;

faza 3 = repolarizarea rapidă finală, consecutivă inactivării canalelor lente şi activării canalului potasic, cu ieşirea K^+ din celulă şi scăderea rapidă a potenţialului la -90 mV.

Potenţialul de repaus (PR) se caracterizează printr-o stare de polarizare puternică (-90 mV), pompa electrogenă determinînd (fenomen activ) intrarea K^+ şi ieşirea Na^+ şi Ca^{2+} din celulă = **faza 4**.

2.2. Fibrele cu răspuns lent

Localizare:

- structurile nodale (Keith-Flack şi Aschoff-Tawara).

Electrofiziologie:

Potenţialul diastolic scăzut (-70 mV) creşte progresiv (conductanţa Na^+) pînă la atingerea valorii-prag (-30 mV) la care se autodeclanşează depolarizarea spontană; aceasta se produce lent (cu vîrful rotunjit, fără "overshoot"), iar voltajul maxim este redus (0-15 mV); recuperarea (repolarizarea) este lungă, durata perioadei refractare efective (PRE) depăşind terminarea PA (PA/PRE < 1) = *"postrepolarisation refractoriness"* (PRR) – *Figura 19.2.*

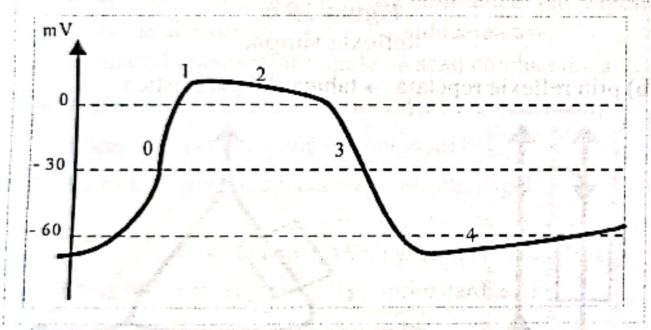


Figura 19.2
Aspectul PA în fibrele cu răspuns lent

2.3. Fibrele cu răspuns rapid deprimate

Patologic, sub acţiunea ischemiei, excesului de K^+ în sectorul extracelular, tracţiunii sau medicaţiei antiaritmice, fibrele cu răspuns rapid pot căpăta proprietăţile electrofiziologice ale fibrelor cu răspuns lent, inclusiv creşterea automatismului, depolarizîndu-se spontan şi declanşînd aritmii prin reintrare.

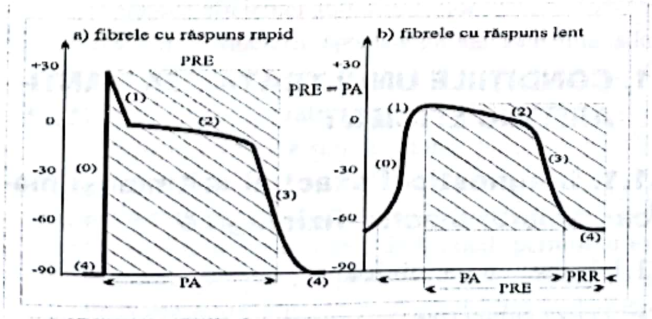


Figura 19.3
Raportul PA/PRE

3. FACTORII CARE INFLUENŢEAZĂ CONDUCTANŢA IONICĂ

3.1. Conductanţa Na^+

- conductanţa electrolitică în sectorul extracelular a K^+
  - hiperpotasiemia are efect amplificator
  - hipopotasiemia are efect diminuant;
- drogurile antiaritmice din clasa I (anestezice locale) au efect diminuant (chinidina, procainamida, propafenona, ajmalina, xilocaina, fenitoina, disopiramida, flecainida, cibenzolina etc.).

3.2. Conductanţa Ca^{2+}

- catecolaminele au efect amplificator şi inotrop (+);
- calciumblocantele (antiaritmicele din clasa IV) au efect diminuant şi inotrop (-): verapamil, galopamil, diltiazem.

3.3. Conductanţa K^+

- acetilcolina are afect amplificator → reduce durata PA;
- amiodarona şi antiaritmicele din clasa III au efect diminuant → cresc durata PA.

4. MECANISMELE ARITMIILOR CARDIACE

4.1. Tulburările în generarea impulsului

- mecanismul de automatism normal poate fi amplificat sau deprimat;
- mecanisme de automatism anormal (prin accelerare pot uzurpa funcţia de pacemaker, dar pot fi blocate prin stimulare overdrive);
- activitate de automatism declanşat (*"triggered"*) post-depolarizare (postpotenţiale):
  - precoce (în timpul repolarizării)
  - tardivă (în timpul potenţialului de repaus);
- parasistolie.

4.2. Tulburările în conducerea impulsului

- blocare;
- reintrare;
- reflectare;
- conducere ascunsă.

4.3. Automatismul

4.3.1. Factorii de care depinde frecvenţa de descărcare

a) viteza de depolarizare diastolică (panta fazei 4, care în mod normal este maximă pentru nodulul Keith-Flack);

b) nivelul potenţialului diastolic maxim;

c) valoarea potenţialului-prag.

4.3.2. Cauzele deprimării automatismului (*Figura 19.4*)

1° Scăderea pantei de depolarizare diastolică (curba 2):

- hipervagotonie şi acetilcolină (la nivelul etajului supraventricular);
- digoxin (la nivelul fibrelor cu răspuns lent, cu efect bradicardizant);
- chinidină, procainamidă, lidocaină (la nivelul fibre-

Scanned with OKEN Scanner

lor cu răspuns rapid).

2° Creşterea nivelului maxim al depolarizării (potenţialul diastolic maxim – curba 3):
- hipervagotonie şi post-electrostimulare (prin hiperpolarizare);
- creşterea K^+ în sectorul extracelular (efect asupra fibrelor cu răspuns rapid);
- bretilium.

3° Creşterea pragului de răspuns (curba 4):
- chinidină şi droguri chinidin-like;
- Ca^{2+} crescut intracelular (în fibrele Purkinje).

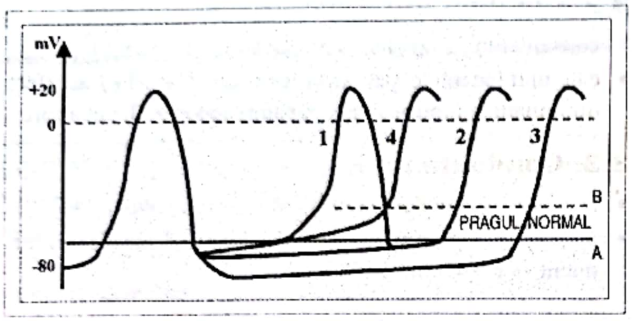


Figura 19.4
Deprimarea automatismului (curba 1 = normală)

4.3.3. Cauzele accelerării automatismului

1) Creşterea vitezei depolarizării diastolice (faza 4, curba 2):
- hipersimpaticotonie, hipercatecolaminemie;
- K^+ scăzut în spaţiul extracelular;
- intoxicaţie digitalică a fibrelor cu răspuns rapid.

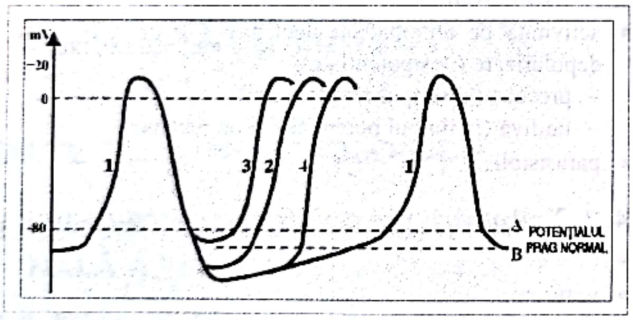


Figura 19.5
Accentuarea automatismului (curba 1 = normală)

2) Reducerea potenţialului diastolic maxim la sfîrşitul depolarizării (normal = –90 mV – curba 3), ceea ce aduce mai rapid panta diastolică în apropierea potenţialului prag:
- anoxia (prin depolarizarea parţială a membranei).

3) Coborîrea potenţialului-prag, apropiindu-l de nivelul potenţialului diastolic (pragul B – curba 4):
- scăderea moderată a Ca^{2+} în spaţiul extracelular.

4.4. Reintrarea

Condiţii necesare:
- conducere asimetrică;
- bloc unidirecţional;
- viteză de conducere încetinită pe traseu (pentru a nu prinde din urmă zona inexcitabilă);
- perioadă refractară scurtă;
- repolarizare accelerată a celulelor proximale blocului.

Traseu:
- *macroreintrare* = circuit întins ce cuprinde căi naturale (Hiss-Purkinje) şi accesorii (Mahaim, James, Palladino-Kent), în jurul orificiilor naturale (vărsarea cavelor în AD) sau a zonelor lezionale inexcitabile (infarctizate sau ectaziate);
- *microreintrare* = circuit format în special în fibrele cu conducere lentă şi neomogenă din ţesutul nodal şi joncţiunea Hiss-Purkinje.

Tipuri de reintrare:

a) prin reflexie simplă (simplu ecou) → Es cu cuplaj fix;

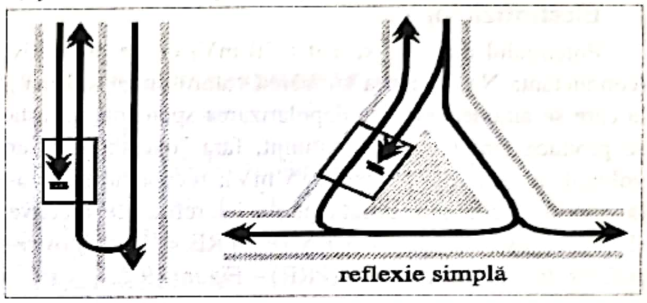


Figura 19.6
Reflexia simplă

b) prin reflexie repetată → tahicardie paroxistică.

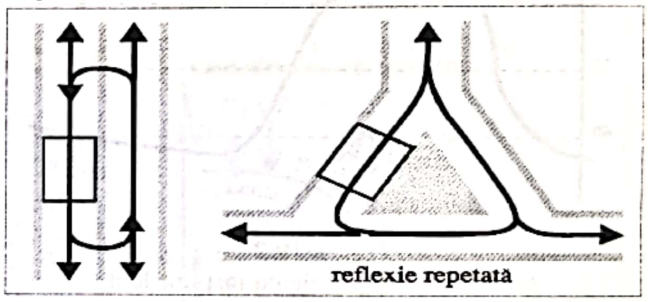


Figura 19.7
Reflexia repetată

TRATAMENT

1. CONDIŢIILE UNUI TRATAMENT ANTIARITMIC EFICIENT

1.1. Diagnosticul exact al aritmiei şi mecanismelor electro-fiziologice

1.1.1. Prezumţia clinică

- **Acuze subiective:**
  - palpitaţii – cel mai frecvent simptom (deşi nepatognomonic);

- acuze determinate de reducerea debitului cardiac în teritoriile mai sensibile la hipoxie (anterograd):
  - ◊ *insuficiență circulatorie cerebrală:* ameţeli → sincope
  - ◊ *insuficiență circulatorie coronariană:* angor;
- acuze determinate de staza retrogradă (în tahiaritmii → *insuficiență cardiacă hipodiastolică*): ascită, hepatomegalie dureroasă, edeme, jugulare turgide.

- **Date clinice obiective:**
  - fondul pe care survine (cardiopat, endocrinopat etc. sau aparent indemn cardiac);
  - modul de instalare (brusc sau insidios);
  - (ne)regularitatea bătăilor cardiace; tahicardia regulată sugerează:
    - ◊ sub 150/min → FIA cu BAV regulat, mai rar tahicardie sinusală
    - ◊ 180-200/min → TPSV joncțională
    - ◊ peste 200/min → TPV;
  - diferențe de puls (central-radial, central-jugular);
  - modificări ale zgomotelor inimii (în desincronizările a-v sau cînd lungimea diastolei este variabilă);
  - semne de stază periferică (în tahiaritmii), creşterea presiunii venoase;
  - efectul medicației (simpaticomimetice sau vagolitice) şi al efortului → cresc conducerea a-v;
  - efectul manevrelor vagale → scad conducerea a-v.
- **Aprecierea clinică a severității** (după Lehman)

Clasa I	asimptomatic sau palpitații
Clasa II	*ischemie moderată:* ameţeli, angor
Clasa III	*ischemie severă* cerebrală (alterarea stării psihice, sincopă, AVC) şi coronariană (IMA)
Clasa IV	*stop cardiac* (FbV, oprire cardiacă)

1.1.2. Confirmarea paraclinică – se realizează de obicei prin **ECG de suprafață**, apelîndu-se la nevoie, în cazul aritmiilor complexe, la *metode speciale* (de regulă, după stabilizarea hemodinamică a pacientului):

- **monitorizare ECG** (intraspitalicească sau ambulatorie Holter) la persoanele cu risc (ex.: intoxicație digitalică, primele zile după IMA, miocardită); analiza computerizată a înregistrării Holter permite:
  - depistarea aritmiilor (tipul, numărul şi durata episoadelor)
  - evaluarea eficienței antiaritmicelor
  - detectarea asocierii episoadelor de ischemie silențioasă;
- **explorări ECG speciale:**
  - înregistrări toracice suplimentare
  - mapping toracic
  - prelucrare electronică a ECG de suprafață, cu amplificare, filtrare şi mediere de semnal, permiţînd evidențierea *postpotențialelor tardive* nedetectabile pe ECG obişnuite = depolarizare întîrziată şi desincronizată a unei parcele miocardice care poate induce tulburări de excitabilitate maligne (TPV, FbV);
- **probe clinico- şi farmacodinamice:**
  - masajul sinusului carotidian → efect vagal
  - probe de efort (aritmiile benigne pot dispărea) → efect simpaticotonic
  - teste farmacologice vegetative (ex.: atropină);
- **ECG endocavitară:**
  - înregistrarea potențialului sinusal sau hissian
  - înregistrarea PA monofazic
  - mappingul endocardic (identifică drumul excitației în masa miocardului);
- studii electrofiziologice prin **electrostimulare programată.**

1.1.3. Decizia de spitalizare de urgență* (în UTIC)

1. aritmie pe fond de cardiopatie preexistentă cunoscută, cu alterarea patentă a funcției VS (CMD, IM)
2. aritmie rău tolerată: angor, EPA, hTA prelungită, sincope, şoc
3. aritmie ventriculară (exceptînd EsV fără risc)
4. aritmie provocată de droguri antiaritmice sau intoxicație digitalică
5. IMA recent

* după Cohen, 1997

1.2. Identificarea şi corectarea factorilor etiologici favorizanți şi precipitanți:

- tulburări electrolitice;
- hipoxie;
- acidoză;
- factori iatrogeni.

1.3. Cunoaşterea arsenalului terapeutic

- farmacologic;
- electroterapic;
- chirurgical.

1.4. Urmărirea eficienței terapeutice, prevenirea şi combaterea efectelor secundare

(inclusiv efectele aritmogene ale medicației antiaritmice!).

2. ARSENALUL TERAPEUTIC

1) medicație antiaritmică

2) metode electrice

3) metode chirurgicale

2.1. Medicația antiaritmică

2.1.1. Clasificarea medicației antiaritmice

Clasificarea cea mai utilizată de practicieni este cea propusă pe criterii electrofiziologice de către Vaughan-Williams (*Tabelul 19.1*):

Scanned with OKEN Scanner

PROPRIETAŢI	CLASA I			CLASA II	CLASA III	CLASA IV
	Na+-blocante ("stabilizatoare de membrană")			betablocante	K+-blocante	Ca^{2+}-blocante
	Ia chinidin-like	Ib lidocain-like	Ic			
Acţiune electro-fiziologică	Inhibă curentul sodic rapid (faza 0)			Inhibiţie beta-adrenergică	Inhibă curentul potasic (faza 3)	Inhibă curentul lent calcico-sodic (faza 2)
Durata PA	⇧ (PA/PRE < 1)	⇩	0	⇩	⇧ (PA/PRE < 1)	⇩
Durata QT	⇧ (risc torsadă)	0	0	N	⇧ (fără risc)	N
Conducere a-v	⇩	N	⇩	⇩	⇩	⇩
Conducere i-v	⇩	N	⇩⇩⇩	N	N	N
Contractilitate	⇩	N	⇩	⇩	N	⇩
Automaticitatea centrilor terţiari	⇧	⇩	⇩	⇩ (adrenergic)	⇩	0
Loc de acţiune						
Etaj atrial						
Timp de conducere	⇧	0	⇧	⇧	⇧	0
PRE	⇧	0	⇧	⇧	⇧	0
Etaj a-v						
Timp de conducere	⇧	⇩	⇧	⇧	⇧	⇧
PRE	⇧	0	⇧	⇧	⇧	⇧
Etaj H-P-MV						
Timp de conducere	⇧	0	⇧	⇧	⇧	0
PRE	⇧	0	⇧	⇧	⇧	0
Droguri	CHINIDINĂ PROCAINAMIDĂ AJMALINĂ APRINIDINĂ DISOPIRAMIDĂ CIFENLINĂ NADOXOLOL ACECAINIDĂ ETMOZINĂ	XILOCAINĂ MEXILETIN FENITOINĂ TOCAINIDĂ	FLECAINIDĂ PROPAFENONĂ CIBENZOLINĂ INDECAINIDĂ ENCAINIDĂ LORCAINIDĂ MORICIZINĂ	PROPRANOLOL OXPRENOLOL TIMOLOL NADOLOL PRACTOLOL ALPRENOLOL PINDOLOL METOPROLOL ATENOLOL SOTALOL	AMIODARONĂ BRETILIUM BETANIDINĂ CLOFILIU PRANOLIU IBUTILIDĂ DOFETILIDĂ	VERAPAMIL GALOPAMIL DILTIAZEM BEPRIDIL

Tabelul 19.1
Clasificarea Vaughan-Williams

CLASA I

Stabilizatoare de membrană ("anestezice locale")

Mod de acţiune: inhibiţia canalului rapid de Na^+, deci a depolarizării (în cursul fazei 0); scade viteza depolarizării (dp/dt) şi amplitudinea acesteia (deci creşte timpul de depolarizare) → creşte pragul de activare.

Indicaţii: aritmii prin reintrare (transformă blocul unidirecţional în bidirecţional, anulînd efectul focarului de hiperexcitabilitate).

Clasificare: în funcţie de acţiunea asupra duratei PAM şi repolarizării, clasa I este subdivizată în 3 subclase:

- Ia – alungesc PA
- Ib – scurtează PA
- Ic – nu influenţează PA

a) Subclasa Ia ("chinidin-like"):

Particularităţi electrofiziologice:

- alungesc PAM şi repolarizarea, deci alungesc intervalul QT (risc de torsadă în caz de supradozaj);
- alungesc PRE (mai mult decît PAM, de aceea raportul PAM/PRE scade → efect antiaritmic);
- deprimă conductibilitatea a-v şi i-v;
- deprimă contractilitatea;
- cresc automatismul centrilor terţiari (zona Purkinje-mi-

Scanned with OKEN Scanner

ocard) prin omogenizarea PRE a miocardului ventricular (la doze toxice);
- la doze mari, alungesc (ECG):
  - QRS şi J-T (deci QT)
  - H-V.

Etaje de eficienţă: A, A-V, M-P.

N.B. a) paradoxal, prin acţiune vagolitică centrală, pot facilita conducerea a-v şi tahicardiza, de aceea se recomandă ca în FbA şi FlA administrarea lor să fie precedată de droguri care scad conductibilitatea a-v (Verapamil, Digoxin, Propranolol);

b) sunt eficiente în special pe fond tahicardic, cînd durata totală de deschidere a canalelor calcice creşte proporţional cu nivelul tahicardiei (timpul total de canal deschis/minut = timpul de canal deschis/sistolă × FV).

Indicaţii:
1. prevenirea şi suprimarea tahiaritmiilor supraventriculare: TPSV, FIA, FbA (conversie la ritm sinusal);
2. supresia EsA şi EsV (omogenizează durata PRE în MV), dar creşte automatismul MP → la doze toxice favorizează EsV;
3. tratamentul şi prevenţia TPV.

Efecte secundare:

1° risc proaritmogen
- alungirea QT → risc de torsadă (alungirea QT cu peste 25% impune întreruperea administrării)
- alungirea QRS → risc de bloc intraventricular şi oprire cardiacă (alungirea QRS cu peste 25% impune întreruperea administrării)
- în doze toxice → risc de BSA, BAV, BIV;

2° depresie miocardică (IVS) în doze toxice (FEj < 40% impune întreruperea administrării);

3° efecte anticolinergice tahicardizante în FbA şi FIA (impun administrare prealabilă de verapamil sau digoxin);

4° interacţiuni cu preparatele digitalice ş.a. (impun reducerea dozei);

5° sindroame autoimune de tip LES (mai ales Procainamida).

b) Subclasa Ib ("lidocain-like"):

Particularităţi electrofiziologice:
- scurtează durata PAM (nu influenţează Vmx a fazei 0);
- scurtează durata PRE, deci scurtează durata depolarizării;
- deprimă automatismul centrilor terţiari (MP);
- nu influenţează conducerea a-v, i-v, durata QT;
- nu influenţează contractilitatea miocardică (nu sunt contraindicate în IVS);
- ECG: scurtează J-T

Etaj de eficienţă: ventricular (M-P) exclusiv.

Indicaţii:
1. aritmii ventriculare (inclusiv în IMA şi post-IMA);
2. fenitoina este preferată în aritmiile ventriculare din intoxicaţia digitalică (creşte conductibilitatea a-v).

c) Subclasa Ic

Particularităţi electrofiziologice:
- nu influenţează durata PA (nu influenţează durata QT), nici repolarizarea;
- alungesc durata PRE (scad deci raportul PAM/PRE < 1 = efect antiaritmic);
- deprimă Vmx a fazei 0;
- scad conducerea a-v şi i-v (contraindicaţii: BAV, BF);
- scad automatismul centrilor terţiari (omogenizarea repolarizării deprimă contractilitatea ⇒ contraindicate în IVS);
- ECG: prelungesc QRS şi H-V, dar nu şi J-T.

Etaje de eficienţă: A, A-V, V.

Indicaţii:
1. aritmii ventriculare majore – efectele proaritmice puternice (mai puţin propafenona) limitează utilizarea drogurilor din subclasa Ic în IMA la aritmiile maligne;
2. aritmii supraventriculare.

Efecte secundare:

1° IVS;

2° risc proaritmogen: BAV, BF (blocuri fasciculare).

CLASA II
Betablocante

Mecanism de acţiune: antagonizarea impulsurilor simpatice adrenergice.

Particularităţi electrofiziologice:
- scad automatismul centrului sinusal (bradicardizează);
- deprimă conducerea a-v prin creşterea PRE a nodului Aschoff-Tawara (pot stopa TPSV prin reintrare şi bradicardizează frecvenţa ventriculară în FbA şi FlA);
- nu influenţează conducerea intraventriculară;
- deprimă automatismul (prin mecanism adrenergic doar) centrilor terţiari;
- efect antiaritmic indirect prin efect antiischemic (scad necesarul de O_2 miocardic).

Etaje de eficienţă: A, A-V, V.

Indicaţii:
1. tahicardii sinusale şi tahiaritmii supraventriculare prin mecanism adrenergic; previn şi combat TPSV prin reintrare;
2. TPV indusă de efort;
3. EsV prin mecanism hiperadrenergic;
4. profilactic, în IMA şi sindromul QT lung congenital (ar reduce riscul morţii subite).

CLASA III
Kaliumblocante

Mecanism de acţiune: blochează curentul potasic de ieşire (faza 3).

Particularităţi electrofiziologice:
- alungesc durata PAM şi a PRE (cu scăderea PAM/PRE

Scanned with OKEN Scanner

⇒ efect antiaritmic major), alungind repolarizarea (alungirea QT fără risc de torsadă);
- deprimă conducerea a-v (nu și i-v);
- deprimă automatismul centrilor terțiari;
- nu influențează contractilitatea;
- ECG: alungesc QT.

Etaje de eficiență: A, A-V, V.

Studii recente nuanțează electrofiziologia clasei a III-a împărțind-o în două *subclase*:

A° **subclasa IIIA** tip BRETILIUM – alungesc PAM în special în condiții de tahicardie (efect supresiv al tahiaritmiilor, mai puțin profilactic); riscul de torsadă este nul, deși alungesc QT (Amiodarona acționează identic, dar nu prezintă frecvență-dependență);

B° **subclasa IIIB** tip SOTALOL – alungesc PAM în special în condiții de bradicardie (efect predominant profilactic, de întreținere, mai puțin supresiv al tahiaritmiei); alungirea QT ar favoriza torsada.

Indicații:

1. prevenirea și combaterea aritmiilor prin reintrare sau prin creșterea automaticității (TPSV, TPV, FbA, FIA);
2. TPV și FbV rezistente (inclusiv la ECV) ← BRETILIUM.

Efecte secundare:

1° hTA severă (pentru Bretilium);
2° beta-blocaj (pentru Sotalol).

CLASA IV
Calciumblocante

Mecanism de acțiune: blocajul curentului lent de intrare a Ca^{2+}, responsabil de automatismul NSA și NAV (faza 4).

Particularități electrofiziologice:

- scurtează PAM și alungesc PRE (scad PAM/PRE);
- deprimă automatismul sinusal;
- deprimă conducerea a-v (pe căile normale, dar o pot crește pe căile accesorii ⇒ contraindicație pentru FbA din WPW);
- deprimă contractilitatea (prin decuplaj excitație-contracție);
- ECG: alungesc PQ (în caz de conducere ortodromă).

Indicații:

1. TPSV prin reintrare (inclusiv în WPW + TPSV cu complexe înguste deoarece blochează calea ortodromă);
2. FbA și FIA (prin deprimarea conducerii a-v bradicardizează sau uneori chiar convertește în ritm sinusal).

Efecte secundare:

1° BAV/bradicardii sinusale (în caz de supradozaj sau asociere cu digitalice sau betablocante);
2° deprimarea contractilității (accentuarea IVS);
3° hTA.

Antiaritmice neclasate

° ADENOZINĂ

Acționează asupra *receptorilor*:

* *cardiomiocitari* A_1 (inhibitori ai adenilatciclazei) cu efect:
  - cronotrop negativ (inhibă automatismul NSA)
  - dromotrop negativ (blocaj a-v) → rezolvă marea majoritate a TPSV
  - inotrop negativ (neimportant deoarece efectul este foarte rapid și pasager);
* *vasculari* A_2 (stimulanți ai adenilatciclazei) cu efect vasodilatator (responsabil de senzația de căldură și de congestia feței la injectarea rapidă i.v.).

° DIGOXIN

Acțiuni:

* *efect vagal* deprimant al automatismului și al conducerii a-v; eficiență posibilă în:
  - oprirea acceselor de TPSV prin reintrare
  - bradicardizarea FbA și FIA;
* *efecte secundare* (în special în caz de hipopotasiemie sau hipomagneziemie):
  - ESV uneori bigeminate (creșterea automatismului centrilor terțiari → TPV → FbV)
  - TPSV + BAV
  - ritm joncțional prin uzurpare (accelerat).

° SULFAT DE MAGNEZIU

Este drogul de elecție și de primă intenție în caz de torsadă a vîrfului pe fond de QT lung: preventiv și supresiv.

Doza: 2000-3000 mg i.v. în 1-2', apoi 10.000 mg solvite în 300 ml glucoză 5% și perfuzate în 6h.

2.1.2. Antiaritmicele uzuale

° **CHINIDINA** = dextroizomerul chininei (alcaloid extras din scoarță de cinchona)

Indicații:

- aritmiile prin automatism crescut la nivel atrial (EsA, FbA, FIA, TPSV) sau la nivel Purkinje-miocard (EsV); actualmente este utilizată în special nu la conversia chimică a tahiaritmiilor, ci la prevenirea recidivei post-ECV;
- tahiaritmiile prin reintrare de tipul TPSV din WPW (accentuînd blocul unidirecțional care a generat tahiaritmia pînă la blocaj complet).

Metabolizare: 95% hepatică.

Mod de administrare:

* Sulfatul de chinidină: după testarea eventualei hipersensibilități cu 1/2 tb (100 mg), se începe cu 200 mg/6h, crescînd progresiv pînă la mx. 2400 mg/zi (divizat în 4-6 prize/zi) cu viză curativă; 200 mg/6-8h cu viză profilactică (post-conversie în ritm sinusal);

Scanned with OKEN Scanner

* Gluconatul de chinidină se administrează i.v., cu un ritm de 25 mg/min din soluția conținînd 800 mg Chinidină în 250 ml glucoză 5%, sub monitorizare ECG (durata QRS) și hemodinamică (risc de hTA).

Efecte secundare (intoxicația = *cinchonism*):

- digestive: greață, vărsături, diaree;
- neuropsihice: cefalee, amețeli, tulburări de vedere (diplopie, fotofobie), tulburări de auz, vertij, delir, stare confuzională, psihoză;
- electrice:
  - alungirea QT → torsadă → FbV
  - alungirea PQ (infrahisian) → BAV gr. III → oprire cardiacă
  - lărgirea QRS → oprire cardiacă (de aceea, atunci cînd lărgirea QRS este de 25% se administrează prudent, iar cînd atinge 50% se stopează administrarea!);
- hematologice: trombocitopenie (în administrările de lungă durată – impune control periodic);
- alergice: alergodermii;
- hemodinamice: deprimarea contractilității (doze mari).

Tratamentul intoxicației:

oprirea administrării drogului + (după caz):

- lactat de sodiu molar;
- glucagon, isoproterenol;
- xilină, fenobarbital, fenitoină (cresc eliminarea);
- electrostimulare ventriculară;
- dializă extrarenală.

° PROCAINAMIDA (Pronestyl)

A fost drogul de elecție pentru tratamentul TPV pînă la introducerea lidocainei.

Indicații:

- profilaxia recidivei TPV rezolvată prin ECV/xilină;
- indicațiile chinidinei (dar este mai eficientă pe etajul ventricular!).

Metabolizare: 50% hepatică și 50% renală.

Mod de administrare:

- per os (are dezavantajul administrărilor frecvente) sau i.m. (ca tratament de întreținere): 1000-4000 mg/zi divizat în 6-8 prize (la 3-4h);
- i.v.: 100-200 mg în bolus, apoi 20-50 μg/kgc/min.

Efecte secundare:

- LES (40% din cazuri în administrările de durată!);
- hTA (este preferabilă lidocaina);
- torsada vîrfurilor;
- tulburări idiosincrasice (febră, rush, agranulocitoză, acuze digestive) sensibile la corticoterapie.

° DISOPIRAMIDA (Norpace, Rythmodan)

Indicații:

- profilaxia recidivei TPV rezolvată prin ECV/xilină;
- indicațiile chinidinei (este mai eficientă însă pe etajul ventricular!);
- tahiaritmiile sindromului WPW (cu tulburări de conducere i-v).

Metabolizare: 50% hepatică și 50% renală.

Mod de administrare:

- per os: 100-300 mg/6h (400-1200 mg/zi);
- i.v.: bolus de 1-2 mg/kgc (în 5-10'), apoi perfuzie cu 1 mg/kgc/h.

Efecte secundare:

- alungirea QT → risc de torsadă → FbV;
- efecte anticolinergice (exact ca ale atropinei, deci are aceleași contraindicații);
- hTA;
- depresie miocardică;
- tulburări digestive.

Contraindicații:

- insuficiență cardiacă congestivă;
- șoc cardiogen;
- sindromul sinusului suferind;
- IRC;
- hipersensibilitate;
- glaucom.

° AJMALINA (Cardiorythmine, Tachmalin)

Efecte electrofiziologice: aceleași ca ale chinidinei, dar cu blocaj preferențial al căilor accesorii a-v.

Indicații:

- TPSV din WPW;
- profilaxia tulburărilor de excitabilitate din WPW.

Mod de administrare:

- per os: 50 mg/6h;
- i.v.: 25-50 mg, repetabil pînă la mx. 300 mg în 12h.

Efecte secundare:

- BAV;
- hTA;
- deprimarea contractilității;
- agranulocitoză.

° LIDOCAINA (Xilocaina, Lignocaina, Xilina)

Este drogul de elecție în tratamentul de urgență parenteral al *aritmiilor ventriculare* (în special în IMA, avînd efecte deprimante miocardice minime).

Metabolizare: 95% hepatică!

Indicații:

- aritmiile etajului ventricular (EsV, TPV, FbV), profilactic/curativ, în special pe miocard vulnerabil (IMA, intoxicație digitalică, intervenții pe cord, post-FbV);
- TPSV cu complexe deformate din WPW (de elecție).

Mod de administrare:

- i.v.: bolus de 0,5-2 mg/kgc, apoi perfuzie cu 0,5-2 mg/kgc/h (mx. 2000 mg/zi) × 24-72h;
- intradeltoidian: 200-300 mg (profilactic, în IMA) – intră în acțiune în 15' – repetabil la nevoie după 90' (durata acțiunii = 90'); eficiența este discutabilă.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţii adverse:
- hTA şi deprimare miocardică (numai în doze toxice, la bătrîni, în insuficienţa hepatică sau renală);
- ameţeli, parestezii, convulsii;
- depresie respiratorie → stop respirator (favorizate de asocierea cu droguri care-i cresc nivelul plasmatic: Propranolol, Cimetidină)!

° FENITOINA (Dilantin)

Mod de acţiune: scăderea tonusul vagal şi scurtarea PRE < PA, ameliorînd conductibilitatea:
- intraatrială şi a-v → stopează aritmiile prin reintrare;
- i-v → scurtează durata Q-T (efect anti-torsadă!).

Indicaţii:
- tahiaritmiile + EsV + BAV din intoxicaţia digitalică (drog de elecţie);
- FbA, FlA, TPV rezistente la alte antiaritmice (cord vulnerabil: IMA, intervenţii cardiace);
- profilaxia aritmiilor ventriculare.

Metabolizare: peste 90% hepatică.

Mod de administrare:
- per os: 15 mg/kgc/ziua I → 7,5 mg/kgc/ziua II → 4-6 mg/kgc/zi (300-400 mg) în 2 prize zilnice (la 12h);
- i.v.:
  - 100 mg din 5 în 5' pînă la eficienţă sau hTA (mx. 800-1000 mg) sau
  - 125-250 mg administrate în 1-3' (sub monitorizare ECG), repetabil, la nevoie, după 10-20' (mx. 750 mg/h), apoi tratament de întreţinere cu 100 mg × 3-4/zi (la 6-8h).

Efecte adverse:
- în administrările cronice:
  - anemie megaloblastică foliprivă
  - LES
  - citoliză hepatică;
- în administrările foarte rapide:
  - hTA + bradicardie + BAV
  - tulburări neurologice (tremurături, convulsii, comă).

° MEXILETIN (Mexitil)

Particularităţi electrofiziologice: acţiune similară xilinei, nu influenţează semnificativ durata PQ, QRS, QT.

Indicaţii: EsV, inclusiv pe cord vulnerabil (IMA, intoxicaţie digitalică, chirurgie cardiacă) sau refractare la xilină, procainamidă, betablocante; este drogul de elecţie pentru administrările p.o. (Lidocaina pentru cele i.v.).

Mod de administare:
- per os: 200-400 mg × 3/zi (la 8h) = 10-15 mg/kgc/zi;
- i.v.: 100-200 mg în 5-10', apoi 250 mg în prima oră, 250 mg în următoarele 2h (din soluţia 500 mg în 500 ml glucoză 5%), pînă la obţinerea efectului.

Efecte secundare:
- digestive;
- neurologice;
- bradicardie sinusală.

° PROPAFENONA (Rythmonorm)

Mecanism de acţiune:
- deprimă automatismul sinusal (bradicardizarea ritmului sinusal);
- scade conductibilitatea a-v (atît A-H cît şi H-V) şi i-v (lărgeşte QRS şi PQ);
- creşte perioada refractară atrială, ventriculară, cît şi a căilor de conducere accesorii.

Indicaţii: aritmii atriale şi ventriculare, inclusiv TPSV din WPW (asocierea cu Chinidina sau Procainamida este utilă, potenţînd eficacitatea şi permiţînd reducerea dozei).

Mod de administrare:
- per os: 150-300 mg × 2-3/zi;
- i.v.: doza de atac = 2 mg/kgc în bolus, apoi perfuzie cu 2 mg/min.

Efecte adverse: uşoară deprimare a contractilităţii.

° FLECAINIDA (Tambocor)

Indicaţii: aritmii supraventriculare, dar mai ales ventriculare (rezolvă 80-100% din Es): EsV, TPV, FbV.

Metabolizare: 50% hepatică + 50% renală.

Mod de administrare:
- per os: 100 mg/12h, crescînd progresiv pînă la 400 mg/12h (prudenţă în insuficienţa cardiacă, unde se creşte de la 100 mg/12h abia după cca 4 zile la 200 mg/12h, fără a depăşi această doză!);
- i.v.: bolus 2 mg/kgc în 10', apoi doză de întreţinere de 0,15-0,25 mg/kgc/h (sub monitorizare ECG).

Efecte secundare:
- nervoase: ameţeli, vedere înceţoşată, parestezii;
- tulburări de conducere sino-atriale sau a-v;
- agravarea aritmiilor ventriculare;
- agravarea insuficienţei cardiace.

° PROPRANOLOL (Inderal)

Mod de administrare:
- per os: 40-400 mg/zi în 3-4 prize;
- i.v.: 1 mg la 3-5' (mx. 0,1 mg/kgc), contraindicat în caz de BAV, SSS, insuficienţă cardiacă.

Indicaţii:
- TPA;
- FlA/FbA: reduce FV sau chiar converteşte în ritm sinusal, fiind eficient în special în cazurile pe fond hipercatecolic (stress, efort), PVM, supradigitalizare;
- TPSV din WPW.

Metabolizare: hepatică.

Reacţii adverse:
- decompensare ventriculară stîngă;
- hTA;
- BAV → oprire cardiacă!;
- bronhospasm (se preferă betablocantele selective);
- astenie, insomnie, stare depresivă;
- hipoglicemie (în special în caz de DZ tratat cu insulină, inaniţie, postanestezie).

Scanned with OKEN Scanner

N.B. *Atenție la sevraj*: poate da angor sau chiar IMA la coronarieni!

Contraindicații:

- bradiaritmii: bradicardie sinusală, oprire sinusală, BSA, BAV gr. II-III, SSS;
- hTA, șoc cardiogen;
- bronhospasm;
- insuficiență cardiacă.

° SOTALOL

Mod de acțiune: combină efectul betablocant (neselectiv) cu cel specific clasei a III-a (alungește QT).

Mod de administrare:

- *doza de atac* (în tahiaritmii simptomatice): 0,5 mg/kgc i.v. în ritm de 5 mg/minut (repetabil de 2-3 ori la nevoie, la intervale de 10') sau per os 160-240-480 mg/zi în 2 prize;
- *doza de întreținere*: 160-240 mg/zi p.o. în 2 prize.

N.B. Sevrajul brusc poate induce fenomene grave de rebound (pînă la moarte subită!).

Indicații:

- TPV sau EsV pe fond tahicardic;
- TPSV sau Es atriale sau joncționale frecvente pe fond tahicardic;
- FlA/FbA.

N.B. Angina pectorală, CMHO, HTA, hipertiroidia constituie indicații preferențiale (chiar și în afara aritmiilor!).

Contraindicații: aceleași ca la Propranolol; nu se asociază cu antiaritmice care pot induce torsadă (cl. Ia sau III).

N.B. *În caz de supradozaj* (bradiaritmie simptomatică ± hTA) – i.v.: ATROPINĂ 1 mg + GLUCAGON 1 mg + ISOPRENALINĂ 0,2 mg (repetabile la nevoie).

° AMIODARONA (Cordarone)

Indicații:

- tahiaritmiile atriale și ventriculare rezistente la alte antiaritmice sau recurente;
- tahiaritmiile din WPW (TPSV, FIA, FbA), curativ sau preventiv (mecanismul de reintrare este foarte sensibil).

Metabolizare: dominant hepatică, cu eliminare fecală.

Mod de administrare:

- per os: 600 mg/zi (doză unică zilnică!) × 7-10 zile (*doza de încărcare*), scăzînd apoi progresiv pînă la *doza minimă eficace* (variabilă de la un bolnav la altul: 100-400 mg/zi), eventual cu pauză 1-2 zile/săpt.;
- i.v.: bolus 300 mg repetabil *o dată* (doza totală mx. = 10 mg/kgc) sau bolus de 5 mg/kgc în 15', apoi perfuzie 600-1200 mg/zi × 3-5 zile.

Reacții adverse:

- în administrările acute: BAV;
- în administrările cronice:
  - fotosensibilizare cutanată, pigmentări cutanate (liliachii) sau corneene (galben-brune)
  - leziuni pulmonare (pneumopatie fibrozantă)
  - leziuni hepatice
  - disfuncții tiroidiene (se impune controlul anual al funcției tiroidiene).

Contraindicații:

- bradiaritmii: bradicardie sinusală, SSS, BAV (exceptînd cazurile cu electrostimulator);
- hTA;
- distiroidie;
- asocierea cu betablocantele.

° BRETILIUM (Bretylol)

Este un excelent antiaritmic de rezervă.

Mecanism de acțiune: inhibă eliberarea de noradrenalină.

Indicații:

- tahiaritmii cu risc vital, în special în IMA;
- tahiaritmii recurente refractare la tratament;
- TPV sau FbV refractare la ECV – veritabil defibrilator chimic (sau face ca ECV să devină eficientă).

Metabolizare: 80% renală + 20% hepatică.

Mod de administrare:

a) preventiv:

- per os: 600-1200 mg (în 2-3 prize/zi);
- i.m.: 5-10 mg/kgc/6-8h;
- i.v.: perfuzie cu debit de 2 mg/minut;

b) doza de atac: i.v. bolus de 5-10 mg/kgc în 10-20', repetat la 15-30', pînă la mx. 30 mg/kgc.

Reacții adverse (neimportante): hTA ortostatică.

° IBUTILIDA

Indicații: conversia rapidă în ritm sinusal a FbA/FlA, în special cînd acestea sunt recent instalate (unicul aprobat de FDA în SUA pentru tratamentul acut!).

Metabolizare: hepatică (la primul pasaj).

Mod de administrare:

- la pacienții peste 60 kg: 1 ml = 1 mg în 10' → pauză 10' → repetat în caz de eșec
- la pacienții sub 60 kg: 0,1 mg/kgc → idem

cu monitorizare 4h după administrare (6h la hepatici și renali) sau pînă la revenirea QT la normal.

Contraindicații:

- Q-Tc > 440 ms;
- bradicardie;
- hipomagneziemie;
- asocierea cu drogurile care alungesc QT (cl. Ia și III).

° VERAPAMIL (Isoptin)

Este un derivat semisintetic de papaverină.

Indicații:

- TPSV prin reintrare;
- FbA/FlA cu efect bradicardizant sau de conversie în ritm sinusal (dar nu în WPW, unde poate crește FV);
- TPSV din WPW sau din PVM (cînd complexele QRS nu sunt lărgite).

Scanned with OKEN Scanner

Mod de administrare:
- per os: 40-120 mg × 3-4/zi (mx. 480 mg/zi);
- i.v.: *doza de atac* = 5-10 mg sau bolus 0,15 mg/kgc în 1-3', repetabil la 30' în caz de eşec; *doza de întreţinere* = 0,005 mg/kgc/min.

Reacţii adverse:
- creşteri pasagere ale TGP, TGO, FA;
- hTA;
- deprimare miocardică;
- bradicardie sinusală;
- BAV → OC.

N.B. În caz de supradozaj, efectele secundare se combat cu ***glucoză + calciu + atropină + isoprenalină***.

Contraindicaţii:
- SSS;
- BAV de grad avansat sau complet (gr. III).

° **DILTIAZEM** (Cardizem)

Eficienţă mai slabă, în rest asemănător cu verapamilul.

Mod de administrare:
- per os: 60-120 mg/8h;
- i.v.: bolus 7,5-15 mg, repetabil la 30' în caz de eşec.

2.1.3. Conducerea tratamentului cu antiaritmice

PRECAUŢII:
- bilanţul prealabil al tabloului electrolitic şi acido-bazic şi corecţia eventualilor factori de rezistenţă (hipokaliemia, hipoxia, acidoza);
- bilanţul prealabil al stării funcţionale renale şi hepatice:
  - *insuficienţa hepatică scade necesarul de:*
    - ◊ xilină
    - ◊ fenitoină
    - ◊ propranolol
  - *insuficienţa renală scade necesarul de:*
    - ♦ chinidină
    - ♦ procainamidă
    - ♦ bretilium;
- utilizarea monoterapiei este preferabilă şi se face întotdeauna ca primă intenţie; *atenţie:* doza terapeutică este apropiată de doza toxică!
- la **gravide**, numai după corecţia potasiemiei şi numai dacă medicaţia este imperios necesară, se preferă, de primă intenţie, antiaritmicele din clasa II (β-blocante); se mai pot folosi cele din subclasa Ia (chinidina, disopiramida), dar sunt contraindicate antiaritmicele din subclasa Ic (flecainida, cibenzoliona, propafenona).

ASOCIEREA ANTIARITMICELOR va ţine cont de:
- beneficii: eficienţă + evitarea efectelor secundare prin reducerea dozelor;
- inconveniente (interacţiuni):
  - a se evita (sau prudenţă) asocierea drogurilor inotrop (-) în insuficienţa cardiacă: clasele Ia, Ic, II, III, IV
  - a se evita asocierea drogurilor dromotrop (-) şi cronotrop (-) în BAV şi bradicardii
  - digoxinemia creşte prin asociere cu:
    - ◊ chinidina – risc crescut de intoxicaţie digitalică, de aceea se reduce la 50% doza de digoxin sau se înlocuieşte cu digitalină (cu care nu interacţionează!)
    - ◊ amiodarona (dar numai la doze ≥ 600 mg/zi)
    - ◊ verapamil şi diltiazem;
- nu se asociază de regulă 2 medicamente din aceeaşi subclasă sau clasă: asocierea *Ia + Ic* este prohibită, ambele alungind QT, riscul torsadei devenind iminent;
- *atenţie* la interacţiunile cu alte droguri:
  - ♦ chinidina + imipramina sau/şi nitraţii cresc riscul de hTA
  - ♦ cimetidina creşte nivelul plasmatic al lidocainei şi propranololului.

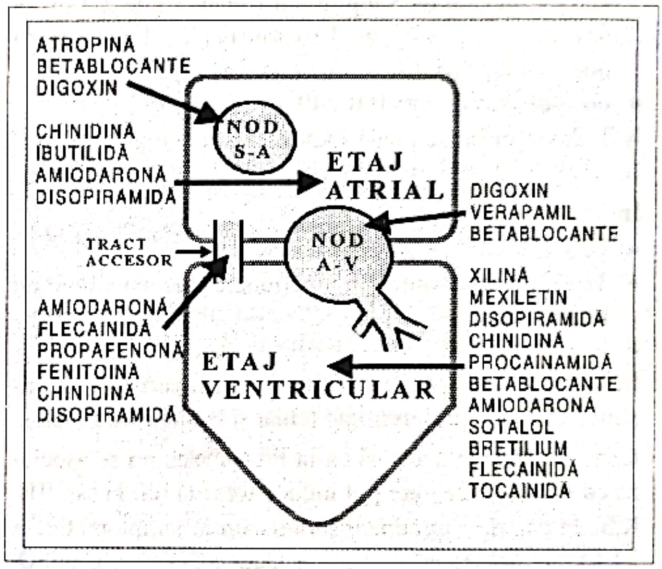


Figura 19.8
Etajele de eficienţă ale medicaţiei antiaritmice

2.2. Terapia electrică

2.2.1. Electroconversia

Principiu: depolarizarea globală a cordului printr-un electroşoc care reduce la 0 potenţialul electric, permiţând nodului sinusal să reia comanda (anihilează mecanismele aritmogene prin depolarizarea sincronă a întregului miocard).

Indicaţii generale: tahiaritmiile care produc deteriorare hemodinamică (hTA şi insuficienţă cardiacă) şi insuficienţă irigare cerebrală şi coronariană şi nu răspund prompt la tratamentul medicamentos:
1. *fibrilaţia atrială cronică* recent instalată (sub 12 luni);
2. *flutterul atrial* – ECV poate constitui tratamentul de primă intenţie; necesită energii mici (sub 100 W);
3. *TPSV* cu hemodinamică alterată sau refractară la manevre vagale şi droguri (ex. Verapamil i.v.) sau din WPW;
4. *TPV* cu deteriorare hemodinamică sau care nu răspunde prompt la Lidocaină;
5. *FIV* şi *FbV* – ca tratament de primă intenţie (ECV nesincronizată).

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii generale:
- tahicardia sinusală;
- tahiaritmiile toxice digitalice (se preferă ESV overdrive);
- tahiaritmiile paroxistice repetitive în lambouri scurte;
- torsada vîrfurilor;
- tahisistolia atrială multifocală (aritmia haotică atrială);
- sindromul sinusului suferind (SSS);
- preoperator, cînd intervenţia vizează îndepărtarea cauzei aritmiei (ex.: comisurotomia).

Pregătirea pacienţilor:
(1) Sevraj digitalic (cu 2 zile înainte pentru Digoxin şi cu 7 zile înainte pentru Digitalină); în caz de urgenţă se poate însă încerca ECV cu energii minime sau, mai bine, electrostimulare tranzitorie overdrive.
(2) Anticoagulant timp de 10-14 zile la pacienţii cu risc embolic (menţinînd IQ = 25-35%, respectiv INR = 2-3 cu ACENOCUMAROL):
- valvulopatii sau proteze valvulare;
- cardiomiopatie congestivă;
- accidente embolice în istoric (caz în care tratamentul anticoagulant se prelungeşte mn. 6 săptămîni!).

N.B. În cazurile cu etiologie non-valvulară, factorii majori de risc trombotic ar fi reprezentaţi de:
- vîrstă – riscul relativ (RR) se multiplică cu 1,4 pentru fiecare deceniu de vîrstă;
- AP de AVC sau AIT – RR × 2,5;
- diabet zaharat – RR × 1,7;
- HTA – RR × 1,6.

(3) Administrare prealabilă de antiaritmic:
- în cele 24h precedente: CHINIDINĂ 4 × 200 mg sau PROPRANOLOL 4 × 20 mg sau VERAPAMIL 3 × 80 mg sau AMIODARONĂ 3 × 200 mg;
- în dimineaţa respectivă: XILINĂ 50-75 mg + ATROPINĂ 0,5 mg.

(4) Oxigenoterapie: cu 5-10' înainte, în timpul şi post-ECV (pînă la restabilirea stării de conştienţă, normalizarea respiraţiei şi stabilizarea electrică).
(5) Anestezie cu barbituric cu acţiune scurtă (tip INACTIN) sau DIAZEPAM i.v.

Complicaţii:
1. Aritmii post-ECV (de obicei tranzitorii):
   - supraventriculare: bradicardie sau chiar oprire sinusală, EsA, BAV;
   - ventriculare: TPV sau chiar FbV (necesită Xilină în bolus + repetarea ECV cu energie înaltă).
2. Embolii de regularizare pulmonare sau sistemice (1-3%).
3. EPA sau şoc (favorizate de embolii, depresie miocardică anestezică, hipoxie, aritmii post-ECV).
4. Alterări ECG: aspect tranzitoriu de leziune subepicardică infarctoidă.
5. Sindrom de citoliză pasageră (TGO, LDH, CPK) prin lezarea musculaturii scheletice.

Eficienţa este variabilă după context (succes 70-95%, dar, la 12 luni post-ECV pentru FbA, doar 1/3-1/2 din cazuri rămîn în RS).

Conduita post-ECV:
1) monitorizare timp de 24h;
2) medicaţie de întreţinere: CHINIDINĂ (+ PROPRANOLOL, în caz de tahicardie); în caz de disfuncţii VS se exclud antiaritmicele clasei I în favoarea AMIODARONEI.

2.2.2. Electrostimularea cardiacă

De la prima electrostimulare endocardică transvenoasă (Furman & Schwedel, 1958) şi primii electrostimulatori implantaţi (Elmquist & Schwedel, 1959 şi Chardack, 1960), astăzi s-a ajuns la peste 35.000 implantări/an în Franţa şi Germania şi peste 125.000 implantări/an în SUA (fiecare al 500-lea american din populaţia generală fiind purtător de pacemaker); costul mediu al unei implantări este de cca 12.000 $, iar cheltuielile anuale de cca 2 miliarde de dolari, o întreagă industrie furnizînd modele tot mai sofisticate şi mai performante.

Principiu: electrostimulatorul (extern-temporar sau intern-permanent) furnizează, cu ajutorul unor electrozi transvenoşi endocardici (mai rar epicardici), stimuli ce preiau comanda inimii, conform principiului pacemakerului (PM).

Indicaţii indiscutabile:
A. Bradiaritmiile simptomatice (ameţeli, sincope, angor de efort) *sau cu FV foarte joasă* (deci cu risc de OC):
- BAV gr. III;
- SSS cu opriri cardiace, BSA, bradicardie sinusală severă sau alternanţă tahicardie/bradicardie;
- ritm joncţional de substituire;
- FbA şi FlA cu FV foarte lentă;
- BAV gr. II tip Mobitz II cu sincope sau interval H-V > 75 ms (risc de BAV gr. III şi oprire cardiacă).

B. Tahiaritmiile:
- ES temporară overdrive în TPSV, TPV, FlA;
- ES permanentă demand cu ajutorul unor PM speciali, multiprogramabili, capabili de a identifica accesul tahiaritmic şi de a-l întrerupe prin emisie de stimuli cu frecvenţă normală (underdriving), cu frecvenţă superioară (overdriving), în rafale (bursts) sau prin baleiaj.

Tipuri de electrostimulatoare:
I. Monocamerale (atriale sau ventriculare)
- asincrone, cu frecvenţă fixă (dezavantaje: risc de FbV, inadaptabilitate la efort, consum mare de energie);
- demand (PM-santinelă, care emit numai la nevoie);

II. Bicamerale
Avantaje:
- adaptarea FV la efort;
- aportul hemodinamic al contracţiilor atriale sincronizate.

Dezavantaje:
- necesită 2 electrozi;
- durată de funcţionare mai scurtă;
- preţ de cost ridicat;
- risc de tahicardie paroxistică mediată de PM (se creează o cale atrio-ventriculară suplimentară, facilitînd mecanismul de reintrare!).

Variante:
- *secvenţiale* (detectează semnalul în VD, apoi, după un interval programat, stimulează AD şi apoi VD);
- *sincronizate* (cu detectare fie atrială, fie dublă şi stimu-

Scanned with OKEN Scanner

lare fie atrială, fie ventriculară, fie dublă).

Complicaţii:

- intra- şi postoperatorii (ale implantării):
  - pneumotorax
  - hemotorax
  - leziuni de organe
  - embolii
  - infecţia lojei;.
- malfuncţia pacemakerului:
  - epuizarea pilei
  - fractură de electrod
  - joncţiune miocardică deficitară
  - hiperdetecţie ("oversensing")
  - hipodetecţie ("undersensing");
- aritmii provocate de pacemaker:
  - bătăi de captură
  - EsA
  - EsV cu fenomen R/T (la PM asincrone)
  - tahicardia paroxistică mediată de pacemaker (doar în tipul bicameral).

Supraveghere:

- controlul periodic al pacientului: clinic, ECG (repaus şi efort), Holter (la nevoie);
- controlul pacemakerului: la 6 şi 12 săptămîni post-implantare, apoi la 6 luni, iar după apariţia primelor semne de malfuncţie a PM – lunar.

Progrese:

1. creşterea longevităţii pilei (pilele conţinînd litiu ± iod durează cca 15 ani!);
2. scăderea masei şi volumului PM (prin folosirea microprocesoarelor şi circuitelor integrate) de la 250 g la 23 g şi diagonală de 5 cm;
3. ameliorarea toleranţei la lojă (folosirea casetelor de titan);
4. ameliorarea calităţii conductorilor (prin folosirea de oţeluri aliate, platină şi fibre de carbon pentru transmisie) şi a sistemelor de fixare la perete (prin introducerea sondelor în "J", "cu tirbuşon", "cu barbă");
5. introducerea sistemelor de programare şi reprogramare neinvazive, cu reglarea precisă a frecvenţei, modului şi debitului de stimulare, a pragului de detecţie (evitînd reintervenţia la 20% dintre pacienţi);
6. apariţia sistemelor de comunicare (interogare) medic ← pacient → PM la modelele noi, multiprogramabile, cu posibilitatea comunicării modului de programare, a impedanţei la conducere, a voltajului, a frecvenţei apelării la PM, a depistării precoce a epuizării pilei;
7. introducerea de PM dublu-camerali, cu stimulare a-v secvenţială (beneficiind de sistola atrială) şi a PM reactivi, capabili de a furniza FV corespunzătoare necesităţilor metabolice de moment, graţie unor stimuli fiziologici: frecvenţa respiraţiei, SaO_2, temperatura sîngelui central, pH-ul sanguin, durata QT (care depinde de catecolaminemie), infrasunetele emise de activitatea musculaturii scheletice;
8. introducerea de PM dotaţi cu funcţii antitahicardice (care previn, depistează şi rezolvă aceste episoade).

Modelele mai noi pot emite şi şocuri sincronizate, unele aparate avînd încorporat şi un electrostimulator-demand, fiind destinate pacienţilor cu accese tahi-bradi (combinaţie electrostimulator-cardioverter).

2.2.3. Defibrilatorul (cardioverter) automatic implantabil (Mirowski, 1980) constă din 2 plăci-electrozi inserate pe faţa epicardică a cordului şi un electrod-senzor, ambele conectate la aparatul implantat într-un buzunar abdominal; aparatul este capabil de a da electroşocuri de 25-30 J, repetabil de 3 ori (acumulatorul permite în total cca 200 electroşocuri).

2.3. Cardiologia intervenţională antiaritmică

2.3.1. Electroablaţia endocavitară prin cateter

Fulguraţia endocavitară constă dintr-o descărcare pe endocard a unui electroşoc de 25-400 J capabil de a distruge prin electroliză, căldură şi şoc mecanic (deci prin necroză focală) o zonă conţinînd un fascicul accesoriu, un circuit de reintrare sau un focar ectopic, depistate prin înregistrări hissiene şi mapping endocavitar + electrostimulare programată.

Indicaţii limitate:

- aritmii joncţionale reintrante prin calea accesorie;
- FIA rezistent la medicaţie (se distruge zona de hipoconductibilitate din istmul dintre orificiul cavei inferioare şi valva tricuspidă);
- tahiaritmii paroxistice supraventriculare invalidante (se asociază şi implantarea de pacemaker VVI);
- TPV prin reintrare (sechele IMA, displazie aritmogenă a VD).

Riscuri:

- leziuni coronariene;
- leziuni miocardice;
- aritmii grave;
- hemopericard.

Condiţie obligatorie: echipă chirurgicală de rezervă.

Alternative:

- ♦ electroablaţia prin curenţi de radiofrecvenţă
- ♦ ablaţia prin injectare de alcool în artera nodului Aschoff-Tawara

urmate de implantare de pacemaker.

2.3.2. Tratamentul chirurgical

Tahiaritmiile supraventriculare refractare, după mapping preoperator epicardic prealabil, pot beneficia de:

- ablaţia căii accesorii în WPW;
- ablaţia chirurgicală sau crioablaţia (–60°C × 2') zonei cu activitate ectopică în TPSV.

Tahiaritmiile ventriculare pot beneficia de izolarea zonei aritmogene prin:

- ventriculotomie endocardică circulară;
- rezecţie subendocardică;
- crio-ablaţie sau laser-ablaţie preoperatorie.

Scanned with OKEN Scanner

A. TAHIARITMIILE SUPRAVENTRICULARE

I. FLUTTERUL ATRIAL

DEFINIŢIE: tahiaritmie supraventriculară cu o frecvenţă atrială de ≈ 300 ± 50/min şi ritm ventricular regulat sau neregulat în raport cu tipul şi gradul blocului a-v, avînd ca suport patogenic un circuit de reintrare intraatrial drept.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

1.1.1. Fondul patologic preexistent

- cardiopat organic:
  - valvulopatii mitrale
  - cardiomiopatii primitive
  - cardiopatie ischemică (inclusiv IMA)
  - cardiopatie hipertensivă
  - pericardită
  - embolie pulmonară
  - intervenţii pe cord;
- toxico-metabolic:
  - tireotoxicoză
  - alcoolism
  - beri-beri.

1.1.2. Factorii declanşatori

- efort excesiv;
- stres;
- exces de alcool, cafea, tutun;
- anestezice, antiaritmice.

1.1.3. Caracteristicile clinice

- palpitaţii rapide;
- semne de hipoirigaţie (debit cardiac redus) tisulară anterogradă (în funcţie de FV) favorizate şi de ATS preexistentă:
  - cerebrală: ameţeli, sincope → semne de focalizare (AVC ischemic în caz de ATS)
  - coronariană: angor → IMA;
- semne de stază retrogradă (în caz de prelungire a episodului cu FV ridicată): dispnee de efort (favorizată şi de ischemia miocardică), hepatomegalie, edeme, jugulare turgide;
- examenul obiectiv al cordului:
  - ritm ventricular regulat sau neregulat normocardic sau tahicardic, *fără* deficit de puls periferic
  - intensitate variabilă a zgomotelor inimii în caz de puls neregulat şi variaţie a TA (în funcţie de durata diastolei)
  - puls jugular rapid (> 200/min), regulat, uşor de remarcat (jugularele fiind turgide)
  - manevrele vagale por rări pulsul (la 50% sau chiar 25%) în caz de blocaj regulat, dar numai temporar (cît durează manevra).

1.2. Confirmarea diagnosticului (ECG)

1.2.1. Tipul I ("tipic") – unde atriale cu aspect de "dinţi de fierăstrău", negative în DIII şi aVF, cu frecvenţă de 300 ± 50/min.

1.2.2. Tipul II ("atipic") – unde atriale ascuţite, separate prin intervale izoelectrice în V1, pozitive în DIII-aVF.

2. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

2.1. TPV – în special cu FIA 1:1 cu conducere aberantă (allodromă) care apare de exemplu în intoxicaţia cu flecainidă.

2.2. TPSV – cu FIA 2:1 cu conducere ortodromă: manevrele vagale pot remite TPSV, iar în FIA pot doar mări pasager (cît durează manevra) gradul blocului.

2.3. FbA – cu FIA cu BAV neregulat.

TRATAMENT

OBIECTIVE:

1) conversie în ritm sinusal;

2) bradicardizare pentru îmbunătăţirea toleranţei hemodinamice (eventual după trecere în FbA).

1. TRATAMENTUL CAUZAL (poate constitui cheia succesului):

- tratamentul hipertiroidismului;
- comisurotomie, protezare valvulară;
- terapie anticoagulantă în embolii;
- suprimarea drogului aritmogen.

Scanned with OKEN Scanner

2. TRATAMENTUL SPECIFIC

2.1. Rezolvarea accesului tahiaritmic

2.1.1. **ECV sincronizată** – este tratamentul de elecţie în special în FIA 1:1; necesită de regulă energii joase (≈ 25-50 J, mx. 100 J → anestezia nu este obligatorie) pentru a trece fie direct în RS, fie în FbA care, la un al doilea şoc (cu energii mai mari), va trece în RS (eficienţă generală = 99%).

2.1.2. **ESA overdrive** (130% × FV) – este indicată în contraindicaţiile ECV (ex.: cord supradigitalizat, CPC decompensat).

2.1.3. Tratamentul medicamentos

- **VERAPAMIL** 5-10 mg i.v., în bolus, apoi perfuzie i.v. cu un ritm de 5 μg/kgc/min; efecte: mărirea gradului blocului (astfel încît FV să devină convenabilă), trecerea în FbA (mai uşor bradicardizabilă), convertire în RS (în cazul FIA recent instalat);
- **AMIODARONĂ** 5 mg/kgc (1 f = 150 mg) solvite în 250 ml glucoză şi administrate în 20' → în special în caz de tulburări de ritm ventriculare sau supraventriculare grave (WPW sau suspiciune); este contraindicată în caz de: colaps, insuficienţă respiratorie acută, tulburări de conducere;
- **PROPAFENONĂ** 1 mg/kgc (1 f = 20 ml = 70 mg) i.v. lent (3-5') sub control ECG (se întrerupe în caz de alungire cu peste 25% a QRS sau a QT), repetabil la 90-120';
- **SOTALOL** 0,5 mg/kgc i.v. (1 f = 20 mg) în ritm de 5 mg/min, repetabil de două ori la nevoie, la intervale de 10' (fără a depăşi doza totală de 1,5 mg/kgc);
- **IBUTILIDĂ** 0,01 mg/kgc (1 f = 1 mg) i.v. în 10' (la persoanele peste 60 de kg doza standard este de 1 mg); precauţii: excluderea cazurilor cu Q-Tc > 440 ms şi evitarea asocierii de droguri care alungesc QT; este unicul medicament aprobat de FDA în SUA pentru tratamentul acut al FbA şi FIA.

2.1.4. Manevrele de rezervă

- administrarea unui preparat digitalic injectabil (DIGOXIN 1-2 f i.v.) poate sensibiliza miocardul, astfel încît, spontan sau la repetarea manevrei, să treacă fie iniţial în FbA, fie direct în RS;
- asocierea DIGOXIN 0,5 mg + PROPRANOLOL 5 mg poate de asemenea determina bradicardizare şi trecere în RS cu FV convenabilă;
- *în caz de eşec*, după bradicardizare prealabilă cu Digoxin, Propranolol sau Verapamil (altfel, prin efect vagolitic, există riscul transformării în FIA 1:1 – foarte periculos), se poate încerca o conversie chimică cu:
  - CHINIDINĂ – progresiv, începînd cu 200 mg/6h, apoi 300 mg/6h, apoi 400 mg/6h, pînă la mx. 2400 mg/zi;

  alte droguri folosite:
  - PROPAFENONĂ 400-600 mg/zi;
  - PROCAINAMIDĂ sau DISOPIRAMIDĂ.

2.2. Prevenirea recidivei

- **digitalizare cronică** în caz de insuficienţă cardiacă (pentru ca eventuala recidivă a FIA să nu fie cu FV excesivă);
- **monoterapie** (eficientă în mai puţin de 50% din cazuri!):
  - PROPRANOLOL 60-80 mg/zi
  - DISOPIRAMIDĂ 300-400 mg/zi
  - SOTALOL 160-480 mg/zi
  - AMIODARONĂ 300 mg/zi
  - CHINIDINĂ 600-800 mg/zi

  ultimele trei în special în caz de tahicardie.

În caz de eşec (FIA invalidant recidivant):

- **asocieri antiaritmice de rezervă:**

  a) **biterapie** (sub controlul digoxinemiei):

  DIGOXIN + AMIODARONĂ / VERAPAMIL 80-120 mg/6-8h / CHINIDINĂ 200-400 mg/6h / PROPRANOLOL 10-40 mg/6h / PROCAINAMIDĂ / DISOPIRAMIDĂ

  b) **triterapie:**

  DIGOXIN + PROPRANOLOL + CHINIDINĂ / PROCAINAMIDA / DISOPIRAMIDĂ

- **ablaţia fasciculului Hiss** (chirurgicală, prin fulguraţie endocavitară sau curenţi de radiofrecvenţă) ± implantare de pacemaker VVI.

În caz de FIA recidivant, cronic dar neinvalidant, se poate administra cronic VERAPAMIL sau DIGOXIN pentru a preveni eventualele accelerări sau dublări ale FV (FIA 4:1 → FIA 2:1 → FIA 1:1); anticoagulantele administrate cronic nu sunt utile atît timp cît boala de fond nu le impune.

II. FIBRILAŢIA ATRIALĂ

DEFINIŢIE: tahiaritmie supraventriculară caracterizată printr-o depolarizare dezorganizată, anarhică şi parcelară (contracţii vermiculare cu v = 400-600/min) a miocardului atrial şi pierderea consecutivă a eficienţei mecanice atriale, cu transmitere neregulată doar a unei părţi din excitaţiile atriale la ventriculi (FV = 120-160/min graţie exigenţei filtrului nodal).

CLASIFICARE:

1. fibrilaţie atrială paroxistică;
2. fibrilaţie atrială cronică.

Scanned with OKEN Scanner

FbA cu alură ventriculară normocardică au ca substrat o alterare a conducerii a-v fie consecutivă unui drog dromotrop (-), fie datorită afectării patologice a ţesutului nodal (1% din persoanele peste 60 de ani) şi sunt mai bine tolerate hemodinamic, dar cu semnificaţie prognostică mai rezervată decît FbA cu ritm rapid.

RAPEL PATOGENIC

Iniţiată fie prin stimuli ectopici care survin precoce în faza vulnerabilă de repolarizare a sistolei atriale precedente, fie prin dezorganizarea progresivă (consecutiv tahicardiei excesive) a repolarizării atriale asociată cu blocuri locale, fibrilaţia atrială se autoîntreţine printr-un mecanism de microreintrare cu numeroase unde de repolarizare generatoare de impulsuri secundare.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

1.1.1. Fondul patologic preexistent

- fibrilaţia atrială paroxistică:
  - intoxicaţia alcoolică
  - abuzul de cafea sau tutun
  - stresul psihic
  - hipoxia acută (bronhopneumonia la vîrstnici)
  - iritaţia mecanică (cateterism, chirurgie cardiacă);
- fibrilaţia atrială cronică:
  - cardiopatia ischemică
  - cardiopatiile valvulare (în special mitrale)
  - cardiopatia hipertensivă
  - cardiotireoza
  - miocarditele
  - cardiomiopatiile
  - pericardita constrictivă
  - malformaţiile congenitale (DSA, sdr. Eisenmenger).

Uneori, (în special FbA paroxistică) poate surveni pe cord aparent indemn; în FbA cronică substratul în asemenea situaţii este de obicei ischemia nedureroasă.

1.1.2. Caracteristicile clinice

Tabloul clinic este similar cu cel al FIA cu BAV neregulat; în cazul FbA cu FV normocardică acuzele lipsesc (toleranţă hemodinamică perfectă).

Efortul poate creşte frecvenţa ventriculară (hipersimpaticotonia favorizînd conducerea a-v), dar manevrele vagale nu au consecinţe, ceea ce deosebeşte FbA de FIA cu BAV neregulat; în plus, în FIA se poate remarca (spre deosebire de FbA) puls jugular (expresie a activităţii mecanice atriale).

1.2. Confirmarea diagnosticului (ECG)

- absenţa undelor P;
- complexe QRS la intervale neregulate;
- (uneori) unde atriale "f" mici, neregulate, rapide (v = 400-600/min), vizibile în special în derivaţiile DII-III, aVF, V1.

2. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

2.1. Tromboza atrială (decelabilă echo) → embolii sistemice, mai rar pulmonare; sesizarea contrastului spontan atrial constituie un semnal de alarmă (iminenţă de tromboză).

2.2. Insuficienţa cardiacă nu numai hipodiastolică (la frecvenţe ventriculare ridicate), ci şi consecutiv suprasolicitării prin tahiaritmie a miocardului ventricular dublată de ischemia miocardică secundară tahicardiei; se adaugă suprimarea pompei atriale, ceea ce conduce la o reducere cu 15% a umplerii ventriculare diastolice şi deci a debitului cardiac sistolic.

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

3.1. FIA cu BAV neregulat – clinic aproape acelaşi tablou (dar cu puls jugular eventual prezent); ECG prezintă unde de flutter "a" în locul micilor oscilaţii "f".

3.2. Extrasistolele foarte frecvente care pot masca prin neregularitate ritmul de bază sinusal.

3.3. Tahisistolia atrială multifocală – clinic, contracţiile neregulate predispun la confuzie, dar criteriile ECG sunt clare:

- unde P prezente, cu cel puţin 3 morfologii diferite şi intervale PQ inegale;
- neregularitatea complexelor QRS şi a intervalelor P-P;
- fond patologic: BPOC (aceasta evoluează rar cu FbA) sau insuficienţă cardiacă.

TRATAMENT

OBIECTIVE:

1) conversie în ritm sinusal + prevenirea recidivei sau
2) bradicardizare pentru îmbunătăţirea toleranţei hemodinamice (cînd conversia nu este posibilă)
3) prevenirea emboliilor.

1. TRATAMENTUL CAUZAL al factorilor determinanţi sau precipitanţi:

- embolii pulmonare;
- tireotoxicoză;
- pericardită;
- valvulopatii mitrale.

Scanned with OKEN Scanner

2. TRATAMENTUL SPECIFIC ELECTIV

Se disting 2 situaţii:

A) În caz de debut brusc, cu fenomene de insuficienţă cardiacă hipodiastolică sau WPW → **ECV cu energii mari** (100-200 J) × maximum 3 şocuri;

B) În absenţa decompensării:

➲ **bradicardizare prin digitalizare** (contraindicată în WPW şi intoxicaţia digitalică) ± betablocante/calciumblocante (*atenţie!* în absenţa bradicardizării prealabile, efectul vagolitic şi posibilitatea trecerii FbA → FlA pot conduce la FlA 1:1 cu risc de FbV), apoi:

a) conversie chimică

	atac	întreţinere
CHINIDINĂ	200 mg/6h (ziua I) → 200 mg/4h (z. II) → mx. 2000 mg/zi	200 mg/6-8h
VERAPAMIL	5-10 mg i.v.	120-240 mg/zi
PROPAFENONĂ[2]	2 mg/kgc i.v. în 3' sau 600 mg p.o (doză unică)	600-900 mg/zi
FLECAINIDĂ[1]	1-2 mg/kgc i.v. sau 200-300 mg (doză unică)	200 mg/zi
AMIODARONĂ[2]	5 mg/kgc i.v. în 3'	100-200 mg/zi
DISOPIRAMIDĂ	2 mg/kgc i.v. sau 600-1000 mg p.o.	100-150 mg × 4/zi
SOTALOL[3]	0,5 mg/kgc adm. în ritm de 5 mg/min	160-320 mg/zi (priză unică)
IBUTILIDĂ[2]	0,01 mg/kgc i.v. în 10'	alt drog (de mai sus)

[1] contraindicată în caz de IVS; se poate asocia optim cu Digoxin 0,5 mg + Flecainidă 300 mg p.o.;

[2] răresc FV chiar în caz de eşec al conversiei (celelalte pot creşte FV în caz de eşec);

[3] repetabil de 2-3 ori la interval de 10'.

N.B. a) tentativa de conversie a FbA cu antiaritmice clasa Ic se poate solda cu trecerea în FlA 2:1 sau chiar 1:1; asocierea cu un β-blocant previne acest incident;
b) în caz de insuficienţă cardiacă, FEjVS < 40% sau tulburări majore de conducere, antiaritmicele clasei Ic trebuie evitate.

b) conversie electrică

Indicaţii optime:
- recent instalată (sub 12 luni);
- emboligenă;
- persistentă după înlăturarea cauzei:
  - valvulopatii operate
  - pericardectomie
  - hipertiroidie
  - malformaţii congenitale.

Contraindicaţii:
- intoxicaţia digitalică;
- FbA asimptomatică, cu FV spontan convenabilă;
- SSS cu sdr. tahi-bradi (inclusiv FbA);
- FbA rapid recidivantă;
- FbA veche (peste 2 ani);
- FbA fără reluarea activităţii mecanice atriale după ECV precedentă;
- AS mare (peste 50 mm) sau IC avansată;
- FbA paroxistică;
- FbA asociată cu BAV gr. III.

Eficienţă:
- *imediată* – 90% din cazuri, dar
- *la 12 luni* – doar 30-50% din pacienţi se menţin în ritm sinusal (vechimea FbA şi mărimea AS sunt importante pentru succesul ECV şi pentru menţinerea ritmului sinusal!).

➲ **în caz de eşec al conversiei în ritm sinusal** → *BRADICARDIZARE* cu DIGOXIN sau PROPRANOLOL sau VERAPAMIL sau AMIODARONĂ (în special în WPW), iar în caz de eşec (tahiaritmie invalidantă) → *ABLAŢIE HISSIANĂ + IMPLANTARE DE PACEMAKER VVI.*

3. TRATAMENTUL DE ÎNTREŢINERE

° **CHINIDINĂ** (+ PROPRANOLOL în caz de tahicardie) sau

° **AMIODARONĂ** (excelent în prevenirea recurenţei şi drog de elecţie în WPW)

° **SOTALOL** 160-240 mg/zi (în două prize).

III. TAHICARDIA PAROXISTICĂ SUPRAVENTRICULARĂ

DEFINIŢIE: tahiaritmie supraventriculară cu debut şi sfîrşit brusc, cu punct de plecare atrial sau joncţional şi alură regulată şi rapidă (150-220/min); complexele QRS sunt înguste (exceptînd cazurile cu conducere ventriculară allodromă care pot fi confundate cu TPV).

RAPEL PATOGENIC

Mecanismul patogenic poate fi reprezentat de **reintrare** (în cazul existenţei unei disociaţii longitudinale joncţionale sau a unor căi a-v aberante ca în WPW) sau de **creşterea automatismului unui centru ectopic atrial sau joncţional.**

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

1.1.1. Fondul patologic preexistent

- în TPSV prin reintrare:
  - ◊ la copii:
    - cardiopatiile congenitale
    - sindromul WPW
    - chirurgia cardiacă
    - cardita reumatismală
    - cardiomiopatia secundară hemocromatozei din talasemie
  - ◊ la tineri:
    - miocardita virală
    - sindromul WPW
  - ◊ la adulţi şi vîrstnici
    - cardiopatia ischemică cronică
    - cardiomiopatia dilatativă
    - cardiomiopatiile toxice (alcool, citostatice, iradiere)
    - chirurgia cardiacă (protezări valvulare, pontaj aorto-coronarian);
- în TPSV ectopică:
  - infarctul miocardic acut
  - supradozajul digitalic
  - embolia pulmonară cu cord pulmonar acut
  - intoxicaţiile prin abuz de cafea sau alcool
  - bronhopneumoniile survenite pe fond de BPOC.

1.1.2. Caracteristicile clinice

- acces de palpitaţii rapide cu debut şi sfîrşit brusc;
- (eventual) semne de debit cardiac redus sau insuficienţă cardiacă hipodiastolică.

1.1.3. Semne sugestive pentru mecanismul patogenic

a) pentru TPSV prin reintrare:
- perfecta regularitate
- debutul şi sfîrşitul brusc spontan sau la manevrele vagale (fără fenomen de "încălzire" = creşterea progresivă a frecvenţei)
- eficienţa manevrelor vagale
- episodul poliuric la încetarea accesului (efect datorat hormonului natriuretic stimulat de dilataţia atrială prin staza retrogradă);

b) pentru TPSV ectopică
- uşoara neregularitate
- accelerarea progresivă la începutul accesului
- ineficienţa manevrelor vagale
- rezistenţa la tratament.

1.2. Confirmarea diagnosticului (ECG)

	TPSV prin reintrare	TPSV ectopică
Fen. de "încălzire" a centrului (accelerare progresivă)	+	–
Primul P ectopic (de iniţiere)	pozitiv, cu interval PR alungit	toate undele P ectopice identice, pozitive, precedînd complexele QRS (dar diferite faţă de undele P sinusale)
Undele P în cursul accesului	negative după complexul QRS sau înglobate în acesta	
Efectul unui stimul ectopic prematur	poate stopa accesul, dar nu schimbă pasul*	nu stopează accesul, dar schimbă pasul
Efectul manevrelor vagale	pot stopa accesul, nu schimbă pasul	blochează pasager calea a-v, dar nu influenţează undele atriale
Efectul ESA underdrive	stopează întotdeauna accesul	nu influenţează accesul
Complexele QRS	perfect regulate	uşor neregulate
Electrograma hissiană	V-H-A (cond. retrogradă)	H precedă V
Asocierea cu BAV	–	posibilă

* nu influenţează conducerea intraatrială şi atrioventriculară

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL TPSV PRIN REINTRARE

1.1. Manevrele vagale (posibil eficiente)

1.1.1. Compresia (sau masajul) sinusului carotidian timp de 3-5", iniţial de partea pulsatilităţii maxime (în caz de eşec se încearcă controlateral, niciodată simultan bilateral!) sau

1.1.2. Manevra Valsalva (în caz de hipopulsatilitate sau mobilitate excesivă a carotidelor).

În caz de eşec:

1.2. Antiaritmicele (i.v., în caz de eşec al manevrelor vagale):

1.2.1. Linia I

° ADENOZINĂ (Fosfobion, Stryadin) – i.v. rapid – 1 fiolă = 10 mg solvită în 10 ml soluţie NaCl 9‰ (obligatoriu

Scanned with OKEN Scanner

trebuie să dea senzaţie de căldură, în caz contrar însemnînd că injectarea a fost prea lentă sau preparatul vechi), repetabil în caz de eşec cu 20 mg; se obţine RS în 20-30" în peste 95% din cazuri!

- VERAPAMIL – 5-10 mg i.v. în 2' repetabil după 10' sub controlul TA; *atenţie* mai ales la pacienţii trataţi cronic cu β-blocante: risc de hTA (care poate fi prevenită prin injectarea prealabilă de CALCIU GLUCONIC i.v) sau depresie miocardică (inotrop negativ).

1.2.2. **Linia a II-a** (în cazurile excepţionale în care drogurile liniei întîi eşuează):

- PROPAFENONĂ 2 mg/kgc în bolus i.v., repetabil după 10' sau
- AMIODARONĂ 5 mg/kgc i.v. în 10' sau
- FLECAINIDĂ 2 mg/kgc i.v. sau 200-300 mg p.o. (doză unică) sau
- PROPRANOLOL 5 mg i.v. (1 fiolă) sau
- DIGOXIN 0,5 mg i.v., eventual asociat cu PROPRANOLOL.

1.3. Tratamentul electric (în caz de eşec al medicaţiei antiaritmice sau de la început în caz de stare hemodinamică alterată):

1.3.1. **Şoc electric extern** cu 200-400 J (eficient în 99% din cazuri) sau

1.3.2. **ESA overdrive** (timp de cîteva secunde) sau **underdrive programat** (cu 2 extrastimuli cuplaţi, al doilea stimul survenind din ce în ce mai precoce, pînă la conversie; risc: FbA).

1.4. Prevenirea recurenţei – exact ca în FIA.

2. TRATAMENTUL TPSV ECTOPICE

A) Pe cord supradigitalizat

- în caz de conducere a:v = 1:1
  - suprimarea digitalicului
  - VERAPAMIL sau DILTIAZEM
  - în caz de eşec → ESA overdrive;
- în caz de blocaj a-v moderat (frecvenţă convenabilă)
  - suprimarea digitalicului
  - CLORURĂ DE POTASIU + SULFAT DE MAGNEZIU
  - FENITOINĂ (de elecţie) 15 mg/kgc/zi în ziua I → 7 mg/kgc/zi în zilele II-III;
- în caz de blocaj a-v excesiv
  - ATROPINĂ 0,5-1 mg i.v.
  - ESV temporară.

B) Pe cord *cert* nedigitalizat – DIGOXINUL i.v. permite suprimarea TPSV şi controlul FV.

3. TRATAMENTUL TPSV DIN WPW

3.1. Manevrele vagale (posibil eficiente)

3.2. Antiaritmicele (i.v., în caz de eşec al manevrelor vagale):

- FLECAINIDĂ 1-2 mg/kgc în bolus i.v. sau 200-300 mg p.o. (doză unică) – blochează electiv căile accesorii antero- şi retrograd (eficienţă 90%) sau
- PROPAFENONĂ 2 mg/kgc în bolus i.v. sau
- AMIODARONĂ 5 mg/kgc i.v. lent (în 10') la pacienţii digitalizaţi sau
- AJMALINĂ 50 mg i.v. (1 f = 50 mg).

N.B. a) DIGOXINUL este contraindicat (poate induce apariţia FbA cu ritm rapid deoarece favorizează conducerea prin fasciculul accesoriu!);

b) calciumblocantele, deşi de obicei eficiente, prezintă risc de FbA şi FIA (nu blochează calea accesorie).

3.3. Electroconversia – în caz de eşec al manevrelor vagale şi al medicaţiei antiaritmice.

3.4. Prevenirea recurenţei

3.4.1. Medicaţia antiaritmică

- FLECAINIDĂ 200 mg/zi (eficienţă 60%), asociind la nevoie betablocante sau SOTALOL (eficienţă 90%);
- PROPAFENONĂ 150 mg × 3/zi;
- AMIODARONĂ;
- AJMALINĂ;
- CIBENZOLINA.

3.4.2. **Ablaţia căii accesorii** (în cazurile cu crize frecvente şi necontrolabile medicamentos) fie chirurgical ± laser- sau crio-, fie electric (fulguraţie).

4. TRATAMENTUL TP JONCŢIONALE

4.1. Manevrele vagale (eficiente în 40% din cazuri); pacientul însuşi poate fi instruit (în TPJ repetitive) să-şi provoace vărsături sau manevra Valsalva.

4.2. Antiaritmicele

- ADENOZINĂ 6-12 mg i.v. rapid (drog de primă intenţie)
- VERAPAMIL 5-10 mg i.v. (eficient în 90% din cazuri);
- EDROPHONIUM CLORIDE (Tensilon) – anticolinergic cu durată de acţiune foarte scurtă – 3-5 mg i.v., repetabil (în caz de eşec) în doză dublă;
- DIGOXIN 0,5 mg i.v. (în caz de eşec);
- PROPRANOLOL 5 mg i.v. în ritm de 1 mg/min;
- AMIODARONĂ 150-300 mg i.v. în ritm de 10 mg/min.

4.3. Electroconversia cu energii mici (sub 100 J), contraindicată la digitalizaţi.

4.4. ESA overdrive la pacienţii digitalizaţi.

4.5. Prevenirea recurenţei – digitalizare cronică; în caz de eşec:

- VERAPAMIL 40-120 mg/8h sau
- CHINIDINĂ 200 mg/6-8h sau
- PROPRANOLOL

Scanned with OKEN Scanner

sau eventual în combinații:

- DIGOXIN + PROPRANOLOL + DIZOPIRAMIDĂ sau PROCAINAMIDĂ sau CHINIDINĂ sau
- AMIODARONĂ ± DIGOXIN.

În caz de eșec → **ESA competitivă** (cu funcție antitahicardică) reglată prin radiofrecvență.

5. TRATAMENTUL TAHISISTOLIEI ATRIALE MULTIFOCALE

5.1. Tratamentul accesului

Măsuri ineficiente:

- digitalicele;
- antiaritmicele clasei Ia;
- ECV;
- ESA.

Măsuri contraindicate (deși uneori eficiente): β-blocantele (din cauza coafectării pulmonare și a insuficienței cardiace asociate).

Măsuri indicate:

- corecția bolii de fond;
- săruri de K^+ și Mg^{2+};
- AMIODARONĂ sau VERAPAMIL 1 mg → 5-20 mg/min (eficient în 50% din cazuri) – precedat de GLUCONOLACTAT DE CALCIU 1 g i.v. pentru a preveni hTA.

5.2. Prevenirea recurenței → VERAPAMIL.

B. ARITMIILE VENTRICULARE

I. EXTRASISTOLIA VENTRICULARĂ

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

Urmărirea *Holter* a identificat EsV cu risc de moarte subită (vezi clasificarea Lown & Wolff – *Tabelul 19.2*):

gr. 0	fără EsV
gr. 1	< 2 EsV/min sau < 30 EsV/h
gr. 2	≥ 2 EsV/min sau ≥ 30 EsV/h
gr. 3	EsV polimorfe
gr. 4	EsV cuplate (dublete)
gr. 5	≥ 3 EsV la rînd = scurt lambou de TPV
gr. 6	EsV cu fenomen R/T

Tabelul 19.2
Clasificarea Lown & Wolff a EsV

EsV cu risc de moarte subită sunt și cele survenite pe cord alterat – concomitență de instabilitate electrică și deficiență mecanică (FEj < 40%):

- post-IMA + FEj < 40%;
- cardiomiopatie hipertrofică;
- cardiomiopatie dilatativă;
- interval QT alungit congenital +
  - stenoză aortică
  - anevrism cardiac
  - CPC.

N.B. Intervalul Q-Tc normal < 0,44 s ($Q\text{-}Tc = QT_{real}\ (s)/\sqrt{R\text{-}R}$.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC – suprimarea fumatului și reducerea sau suprimarea consumului de cafea, alcool, ceai + SEDARE.

2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

2.1. În lipsa fondului cardiopat

- PROPRANOLOL 10-15 mg × 4/zi + CHINIDINĂ 200-300 mg × 4/zi.

2.2. Pe fond cardiopat

- corectarea bradicardiei sau tahicardiei sinusale de fond: ATROPINĂ, ISOPRENALINĂ sau chiar *pacing*;
- alegerea antiaritmicului după eficacitate și toleranță (*Tabelul 19.3* – după *Strödter, 1987*, citat de Carp):

Scanned with OKEN Scanner

Drogul	Doza	Eficienţa
MEXILETIN	3-4 × 200 mg/zi	60-70%
PROPAFENONĂ	3 × 300 mg/zi	70-80%
AJMALINĂ	3-4 × 50 mg/zi	
TOCAINIDĂ	3-4 × 400 mg/zi	
FLECAINIDĂ	2 × 400 mg/zi	80-90%
DISOPIRAMIDĂ	4 × 100-200 mg/zi	
PROPRANOLOL	3-4 × 40 mg/zi	20%
APRINDINĂ	1 × 50-100 mg/zi*	

Tabelul 19.3

* numai în caz de EsV refractare inclusiv la Amiodaronă.

În funcţie de locul administrării:

a) în spital se preferă XILINA i.v., iar în caz de eşec PROCAINAMIDĂ, DISOPIRAMIDĂ sau MEXILETIN;

b) ambulator, cronic: PROPAFENONĂ 4 × 300 mg/zi sau FLECAINIDĂ 2 × 400 mg/zi sau MEXILETIN 200 mg × 3/zi.

În funcţie de funcţia VS:

a) FEjVS > 40% – SOTALOL, AMIODARONĂ;

b) FEjVS < 40% – AMIODARONĂ, CARVEDILOL, BISOPROLOL (tatonînd prudent dozele – *v. Insuficienţa cardiacă*).

II. TAHICARDIA PAROXISTICĂ VENTRICULARĂ

DEFINIŢIE: succesiune de mn. 3 EsV cu o frecvenţă de peste 100/min; în cazul în care durează peste 30" sau produce hTA cu tulburări de debit cerebral/coronarian = *TPV susţinută.*

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

1.1.1. Fondul patologic preexistent

- cardiopatie ischemică, inclusiv IMA sau post-IMA;
- cardiomiopatie dilatativă;
- HVS, displazia aritmogenă a VD;
- anomalii electrolitice
  - hipopotasiemie
  - hipomagneziemie
  - hipocalcemie;
- procese infiltrative (sarcoidoză cardiacă);
- miocardite;
- mai rar, apar pe cord parent indemn.

1.1.2. **Caracteristici clinice** (pot lipsi dacă FV nu este prea ridicată!)

- *palpitaţii rapide* (iniţial neregulate, apoi regulate);
- *sindrom de debit cardiac redus:*
  - hTA, puls slab
  - simptome cerebrale: ameţeli, sincope → AVC ischemic
  - simptome coronariene: dureri anginoase → IMA;
- *sindrom de insuficienţă cardiacă hipodiastolică:*
  - jugulare turgescente, uneori "unde de tun" (*cannon waves*) – prin disociaţie a-v completă, contracţia AD surprinde intermitent valvele tricuspidiene închise
  - hepatomegalie dureroasă
  - edeme;
- *examenul cordului:* Zı cu intensitate variabilă (explicată ca în BAV gr.III).

1.2. Confirmarea diagnosticului (ECG) – succesiune rapidă de complexe QRS de obicei cu aspect de bloc de ramură (conducere aberantă); undele P pot apărea cu frecvenţă normală, uneori au aspect de fuziune cu complexul QRS, uneori pot conduce (complexe QRS înguste = "bătăi de captură"); dacă focarul de descărcare este parahisian (bazal), complexele QRS sunt înguste.

2. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

2.1. FIA cu BAV regulat sau **TPSV asociate cu bloc de ramură** (preexistent sau frecvenţo-dependent); în ultimă instanţă, înregistrările endoesofagiene sau endocavitare pot tranşa diagnosticul prin evidenţierea activităţii electrice atriale.

2.2. TPSV cu conducere aberantă allodromă (pe fond de WPW sau LGL).

TRATAMENT

A) În absenţa alterării hemodinamice

1. tratamentul medicamentos este prima opţiune:

° XILINĂ 1-2 mg/kgc i.v. (≈ 100 mg) în bolus (ritm de 20-50 mg/min), repetabil la nevoie după 20-40' cu 50% din doză, urmat de perfuzie de întreţinere cu ritm de 30-50 mg/kgc/min (mx. 2000 mg/zi) sau

° PROCAINAMIDĂ 1500 mg solvite în 150 ml SF şi administrate în ritm de 50 mg/min pînă la mx. 15 mg/kgc, apoi întreţinere cu 2-4 mg/min, supraveghind TA (risc de hTA) sau

Scanned with OKEN Scanner

° AMIODARONĂ 5 mg/kgc solvite în 150 ml de glucoză 5% (1 f = 3 ml = 150 mg) şi administrate în 10' sau
° MEXILETIN 250 mg administrate în 15' (cu seringă electrică), apoi 2 mg/kgc/h × 4h apoi 0,5 mg/kgc/h × 24h, după care se trece la tratamentul per os sau
° DISOPIRAMIDĂ 1,50 mg/kgc i.v. lent (în 10'), apoi 0,4 mg/kgc/h sau
° BRETILIUM 5-10 mg/kgc bolus (în 15') i.v. (1 f = 100 mg) solvite în Dextran în proporţie de 14, apoi perfuzie i.v. cu ritm de 1-2 mg/min, supraveghind TA (risc de hTA).

2. În caz de eşec al medicaţiei: *ECV* sau *ESV overdrive*.

B) În caz de alterare hemodinamică (hTA, angor, şoc, IC hipodiastolică, hipoperfuzie cerebrală):

1. ECV sincronizată cu energii progresive (200-360 J), cu excepţia intoxicaţiei digitalice; poate fi utilă şi *lovitura pe torace* (*"thump-version"*), dar, şocul nefiind sincronizat, există riscul FbV!;

2. ESV overdrive este preferată în caz de TPV repetitivă sau pe cord digitalizat, corecţia factorilor favorizanţi fiind indispensabilă:

- hipoxia
- acidoza
- hipokaliemia
- hTA
- insuficienţa cardiacă | cu ISOPROTERENOL
- bradicardia sinusală (cu ATROPINĂ) sau BAV (prin ESA-V);

3. Fulguraţia şi tratamentul chirurgical sunt procedee de excepţie, utile în caz de eşec al celorlaltor metode.

Prevenirea recidivei este dificilă, necesitînd tratament cauzal energic şi specific.

În caz de eşec al tratamentului medicamentos:

- CARDIOVERTER IMPLANTABIL;
- ABLAŢIA FOCARULUI DE EXCITAŢIE prin fulguraţie, excizie chirurgicală, crioprob sau laser.

Asocieri posibile:

a) în caz de IMA:

XILINĂ + PROPRANOLOL
XILINĂ + BRETILIUM
XILINĂ + PROCAINAMIDĂ

b) în rest:

CHINIDINĂ + XILINĂ
PROCAINAMIDĂ + FENITOINĂ
PROCAINAMIDĂ + TOCAINIDĂ
PROPRANOLOL + CHINIDINĂ
PROPRANOLOL + PROCAINAMIDĂ
PROPRANOLOL + ENCAINIDĂ
PROPRANOLOL + TOCAINIDĂ
AMIODARONĂ + MEXILETIN.

III. TORSADA VÎRFURILOR

DEFINIŢIE/DIAGNOSTIC: tahiaritmie ventriculară aflată la limita dintre TPV şi FIV, în care complexele QRS ondulează în jurul liniei izoelectrice, modificîndu-şi progresiv vectorul principal al complexului ventricular, realizînd astfel perioade alternante (pozitive şi negative) de cîte 6-10 complexe.

Survine adesea pe fond de sindrom Q-T lung (fie congenital, fie dobîndit – adesea iatrogen); apariţia de postpotenţiale precoce (pe ECG cu amplificare, filtrare şi mediere de semnal) pare a juca rol de trigger. Este favorizată de disfuncţiile sinusale bradicardizante, dar şi de descărcările hipercatecolice tahicardizante.

Realizînd o FV ridicată (150-250/min), dacă este durabilă (susţinută), poate conduce la FbV şi moarte subită.

CLASIFICARE:

a) dependente de pauză (dobîndite);
b) adrenergic-dependente (congenitale).

Factori precipitanţi:

- anomalii electrolitice:
  - hipopotasiemie
  - hipocalcemie
  - hipomagneziemie;
- cardiopatie ischemică cronică;
- prolaps de valvă mitrală;
- miocardite;
- accident vascular cerebral;
- intoxicaţii cu:
  - organo-fosforate
  - antiaritmice clasa Ia (chinidină) sau IIIb (sotalol)
  - antidepresive triciclice.

TRATAMENT

Constituie o urgenţă extremă (stare prefibrilatorie).

Secvenţa măsurilor:

1. oprirea medicaţiei favorizante;

2. corecţia eventualului deficit electrolitic:
- SULFAT DE MAGNEZIU 2000 mg i.v. lent (în 5'), urmat de perfuzie i.v. în ritm de 0,5-1 mg/min (solvit în glucoză 5%) timp de 12-24h
- CLORURĂ DE POTASIU 500 mg/h perfuzie (8-10 g/zi)

3. creşterea frecvenţei cardiace (în cazurile cu bradicardie şi oprire sinusală sau BAV gr. III) cu:
- ISOPRENALINĂ 1-3 µg/kgc/min (1 mg solvit în 250

Scanned with OKEN Scanner

ml glucoză 5%)
- DOPAMINĂ 0,5-2 μg/kgc/min

adaptînd ritmul de administrare pentru a menține FV = 90-110/min, ceea ce previne accesul = tratament de așteptare pînă la:

4. ESV.

Profilaxie (numai în caz de QT alungit idiopatic): PROPRANOLOL 120-240 mg/zi; *în caz de eșec* → SIMPATECTOMIE CERVICALĂ INFERIOARĂ STÎNGĂ.

IV. FLUTTERUL VENTRICULAR

DEFINIȚIE/DIAGNOSTIC: tahiaritmie ventriculară foarte rapidă (> 250/min) monomorfă, regulată, cu oscilații ample, fără diastolă electrică (ECG cu aspect de "dinți de fierăstrău"), fără a se mai distinge fazele de depolarizare și repolarizare.

Poate fi confundat cu FIA 1:1 cu conducere ventriculară aberantă sau cu torsada vîrfurilor.

TRATAMENT

Constituie o urgență extremă (stare prefibrilatorie).

Se vor încerca în ordine:

1. **thumpversion;**
2. **electroșoc cu stimuli mici** (25-50 W), nesincronizat, repetabil la nevoie;
3. XILINĂ sau/și BRETILIUM (în lipsă se pot încerca și alte antiaritmice);
4. repetarea electroșocului cu energii mai mari

\+ Măsuri de reanimare cardio-respiratorie.

V. FIBRILAȚIA VENTRICULARĂ

DEFINIȚIE: depolarizare ventriculară anarhică la care coexistă arii aflate în diferite grade de depolarizare și repolarizare, fără activitate mecanică (hemodinamic = stop cardiac).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

= stare de moarte clinică

Diagnosticul de oprire circulatorie:

- stare de inconștiență;
- apnee sau respirație agonică;
- cianoză sau paloare;
- absența pulsului la femurale și carotide;
- ECG: linie izoelectrică timp de 15-30";
- midriază (survine la 15-60").

TRATAMENT

Este riguros codificat:

1. FAZA I – MĂSURI ESENȚIALE PENTRU MENȚINEREA VIEȚII (basic life support – ABC)

Scop: oxigenarea imediată.

A. (Airway) = asigurarea permeabilității căilor aeriene

Ajutor nespecializat:

1. poziționarea pacientului în decubit dorsal;
2. extensia posterioară a capului (cu ridicarea cefei) + protruzia mandibulei (pentru a îndepărta limba de orofaringe);
3. poziționarea capului în axul corpului;
4. curățirea manuală de secreții a orofaringelui + îndepărtarea protezei dentare.

Scanned with OKEN Scanner

Ajutor specializat:

5. aspirație orotraheală;
6. intubație orotraheală (previne aspirația sucului gastric);
7. aspirație traheobronșică;
8. traheostomie (rareori necesară) prin puncție cricotiroidiană.

B. (Breathing) = asigurarea ventilației

Ajutor nespecializat:

1. respirație gură la gură (pensînd nasul) – inițial rapid și profund, apoi o insuflație la 5" (12/min) lent și profund (altfel existînd riscul insuflării aerului în stomac, favorizînd regurgitarea!); confirmarea eficienței se face prin supravegherea mișcărilor toracelui în cursul insuflației; dacă bolnavul începe să respire spontan, se pompează aer suplimentar în cursul inspirului!

Ajutor specializat:

2. ventilație cu ajutorul balonului autogonflabil (RUBY, AMBU) + masca ELAM (volum curent = 500-1000 ml) + tub orofaringian în "S" conectat la o sursă de O_2 (se supraveghează poziția tubului pentru a evita pierderile de aer); ventilația/minut ≈ 10-12 l;
3. ventilație mecanică (intubație orofaringiană + respirator ciclic).

C. (Circulation) = asigurarea circulației

Masaj cardiac extern (*Kouwenhoven*, 1960), așezînd bolnavul pe un plan dur (pe sol sau introducînd o planșetă sub pacient), cu brațele "în cruce" și comprimînd sternul ritmic (60/min) astfel încît deplasarea verticală a acestuia să fie de mn. 5 cm, cu o cadență de *2 insuflații rapide* urmate de *5 compresiuni toracice*; sternul apăsat trebuie eliberat brusc, urmat de o scurtă pauză (expir pasiv).

Complicațiile masajului cardiac extern:

- fracturi costale (în special la nivelul cartilajelor costosternale calcificate la vîrstnici și inevitabile la aceștia atunci cînd masajul se face corect, cu deplasare sternală de mn. 5 cm) – impun prudență la anticoagulante și contraindică tromboliza;
- pneumotorax;
- leziuni miocardice (mai rar coronariene);
- embolie pulmonară.

Durata reanimării:

- masajul cardiac → pînă la reluarea activității cardiace spontane;
- ventilația artificială → pînă la reluarea activității respiratorii spontane;
- oxigenoterapia → pînă la reapariția stării de conștiență.

Urmărirea eficienței:

- deplasarea inspiratorie a toracelui;
- pulsul carotidian în cursul masajului;
- starea pupilelor (regresia midriazei);
- recolorarea tegumentelor.

N.B. În UTIC se aplică direct secvența THUMPVERSION → MASAJ CARDIAC → ȘOC ELECTRIC EXTERN și apoi ASIGURAREA VENTILAȚIEI (deoarece sîngele rămîne oxigenat încă 2' după instalarea FbV!).

2. FAZA II: MĂSURI SPECIALE PENTRU MENȚINEREA VIEȚII (advanced life support – DEF)

Scop: restaurarea circulației spontane.

D. (Drug administration)

1) **Tratamentul medicamentos pentru resuscitare** necesită crearea a 1-2 căi de perfuzie i.v sigure (prin cateterism transcutan sau prin descoperire chirurgicală); în absența unei căi i.v., administrarea medicației se poate face, la fel de eficient, pe sonda orotraheală (drogurile, în doze duble față de cele i.v., se dizolvă în 10 ml SF); administrarea intracardiacă se permite (în special pentru adrenalină) în extremis, doar în absența celorlaltor 2 căi (din cauza riscului de dilacerare coronariană și miocardică):

- ° $NaHCO_3$ 8,4% (soluție molară: 1 ml = 1 mmol) 0,5-1 ml/kgc la fiecare 10' este practic indispensabil în toate cazurile, acidoza hipoxică scăzînd pragul de FbV și reducînd șansele resuscitării; *atenție!* nu se amestecă în aceeași perfuzie cu adrenalina deoarece precipită;
- ° ADRENALINĂ 0,5-1 mg i.v. în bolus, repetat la fiecare 5', se recomandă în toate cazurile (chiar dacă nu s-a stabilit diagnosticul precis ECG – FbV sau OC, mai ales că OC poate fi de fapt FbV cu unde foarte mici) deoarece:
  - α-stimularea crește RVP, PAo diastolică și perfuzia coronariană
  - β-stimularea facilitează succesul tehnicilor de defibrilare și, ulterior, crește eficiența contracției sistolice;
- ° ATROPINĂ 0,5-1 mg i.v. în bolus – este rezervată cazurilor de oprire cardiacă prin asistolie;
- ° BRETILIUM 5 mg/kgc i.v. în bolus, repetabil la 10' – se recomandă în FbV, în alternanță cu LIDOCAINA 1 mg/kgc i.v. în bolus între electroșocuri.

2) **Medicația de consolidare după resuscitare:**

- ° $NaHCO_3$ în perfuzie, doar sub controlul gazometriei (risc de alcaloză);
- ° LIDOCAINĂ 1-1,5 mg/kgc i.v. în bolus, apoi perfuzie continuă cu 1-2 mg/kgc/h; se recomandă de rutină după orice resuscitare pentru FbV; alternative: BRETILIUM, AMIODARONĂ;
- ° ISOPROTERENOL 0,01 μg/kgc/min (1 mg solvit în 250 ml SF) pînă la instalarea unui electrostimulator în caz de bradicardie post-asistolie sau disociație electromecanică;
- ° DOPAMINĂ/DOBUTAMINĂ în caz de depresie miocardică; se asociază cu CALCIU GLUCONIC 200-400 mg.

E. (ECG diagnosis) – stabilirea eventuală a mecanismului stopului cardiac + monitorizare.

F. (Fibrilation) – tratament secvențial, trecînd, în caz de eșec, la etapa următoare: ELECTROȘOC 180 W → ELECTROȘOC 250 W → ELECTROȘOC 300 W → ELECTROȘOC 360 W. Între electroșocuri se va administra ADRENALINĂ, apoi LIDOCAINĂ și BRETILIUM (alternativ) sau (în lipsă) doar LIDOCAINĂ.

N.B. Administrarea de la început a wattaj-ului maxim scade șansa următorului electroșoc.

Scanned with OKEN Scanner

3. FAZA III: POST-RESUSCITAREA (post-resuscitative life support – GHI)

Scop: resuscitarea cerebrală + terapia insuficienţelor viscerale.

G. (Gauging) – măsurarea parametrilor hemodinamici şi ECG (monitorizare).

H. (Human maintenance) – susţinerea activităţii nervoase superioare:

- DIAZEPAM/barbiturice (în caz de agitaţie) + miorelaxante;
- HHC 5 mg/kgc/6h;
- MANITOL + FUROSEMID în caz de edem cerebral;
- PIRACETAM 1 g × 3/zi (ar creşte rezistenţa cerebrală la hipoxie şi utilizarea glucozei);
- VITAMINE (B_1, B_6).

I. (Intensive care) – terapia intensivă a insuficienţelor funcţionale viscerale:

1. hTA – vezi şocul cardiogen;
2. IRA – hemodializă;
3. insuficienţa respiratorie acută.

ABANDONAREA RESUSCITĂRII

1) comă profundă, fără activitate respiratorie spontană, cu midriază peste 10';
2) lipsa activităţii cardiace spontane pe ECG peste 10', în pofida aplicării corecte a primelor patru categorii de măsuri (A, B, C, D);
3) complexe rare (< 10/min) pe ECG (agonice), fără activitate mecanică după 10' de resuscitare;
4) linie izoelectrică ECG, cu durată peste 10'.

C. BRADIARITMIILE

I. BAV GR. I

Tratamentul este strict etiologic, supraveghind însă să nu se producă creşterea gradului de blocaj sau să nu fie vorba de fapt de un SSS.

II. BAV GR. II TIP MOBITZ I

Se tratează de asemenea etiologic şi doar se supraveghează; de regulă, are un prognostic favorabil.

III. BAV GR. II TIP MOBITZ II (mai ales cel de grad avansat 3:1 sau 4:1) şi BAV GR. III (TOTAL)

Se tratează întotdeauna cînd sunt simptomatice (consecinţe hemodinamice):

- sincope – sdr. Adams-Stokes;
- insuficienţă cardiacă;
- angor pectoris refractar la nitriţi;
- insuficienţă circulatorie cerebrală cronică (fatigabilitate, depresie, iritabilitate).

III.1. Tratamentul etiologic

III.2. Electrostimularea

III.2.1. Electrostimularea temporară

Este indicată în caz de cauze tranzitorii (IMA, miocardită acută, intoxicaţii):

- ♦ BAV de grad avansat (Mobitz II sau total) tranzitoriu asociat cu tulburări de conducere intraventriculare;
- ♦ BAV gr. I persistent, asociat cu tulburări de conducere intraventriculare nou-instalate.
- ♦ BAV de grad avansat – persistent.

III.2.2. Electrostimularea permanentă

Indicaţii ferme:

- * BAV gr. III permanent sau recurent, dobîndit (degenerativ sau chirurgical) sau congenital – simptomatic (fără adaptare la efort);
- * BAV gr. II tip Mobitz II cu sincope, de tip troncular sau cu interval H-V ≥ 75 ms.

Indicaţii discutabile:

- ◊ BAV gr. III permanent, bine tolerat cerebral (aşteptăm prima sincopă?);
- ◊ BAV gr. II tip Mobitz I asociat cu bloc bifascicular (candidat la BAV total);

Scanned with OKEN Scanner

◊ BAV bi- sau trifascicular cu tendinţă la sincope, angor şi decompensare (ar putea fi un BAV total tranzitoriu, neatestat ECG);

◊ bloc de ramură bifascicular cu interval H-V ≥ 75 ms spontan sau la ESA cu frecvenţă > 130/min (frecvenţo-dependent, candidat la bloc total).

III.3. Tratamentul medicamentos

Indicaţii: BAV recent instalat, de gr. II înalt sau de gr. III (mai ales în lipsa posibilităţilor de electrostimulare).

° ATROPINA

Mod de administrare: 0,5-1 mg i.v. iniţial (prin efect vagolitic poate restabili RS sau creşte frecvenţa > 50/min), apoi i.m. 0,5 mg/6h × 2-3 zile, după care se trece la preparate p.o. conţinînd extract de belladonă (40 mg/6h) sau isoprenalină (20 mg/6h) sau la ESV;

Riscuri:

- midriază;
- glaucom;
- retenţie acută de urină;
- ileus paralitic;
- uscăciunea gurii.

° ISOPRENALINA (Isuprel, Aludrin)

Mod de administrare:

– *i.v.* în perfuzie cu debit de 2-20 µg/min (din soluţia conţinînd 2 µg/ml, adică 1 mg isoprenalină solvită în 500 ml glucoză 5%) pînă la FV ≈ 50-60/min sau

– *sublingual* 10-30 mg/4-6h.

Efecte: simpaticomimetic ⇒ dromotrop (+) şi inotrop (+).

Supradozaj:

- tahicardie sinusală;
- hTA (scade RVP);
- tremurături, agitaţie, transpiraţii;
- EsV, TPV, FbV.

± HIDROCORTIZON HEMISUCCINAT 200-600 mg/zi i.v. sau PREDNISON 40-60 mg/zi timp de 3 zile, după care, în caz de eşec, se abandonează.

Tratamentul situaţiilor speciale

- **în caz de acidoză sau/şi hiperpotasiemie** (scade conducerea a-v): LACTAT DE SODIU MOLAR 5-6 ml/kgc;
- **în caz de insuficienţă cardiacă:**
  – diuretice kaliumspoliatoare
  – digitalicele pot fi folosite doar în caz de ritm stabil sau la purtătorii de pacemaker (altfel există risc de oprire cardiacă!);
- **în caz de EsV sau lambouri de TPV:** antiaritmicele (XILINĂ, PROCAINAMIDĂ, DISOPIRAMIDĂ, FENITOINĂ, β-blocante) se administrează doar sub monitorizare (TA, ECG) atentă, optim după implantare de pacemaker.

Scanned with OKEN Scanner

20. BOALA ISCHEMICĂ CRONICĂ A INIMII

DEFINIŢIE: afecţiune degenerativă a miocardului produsă printr-un dezechilibru între aportul sanguin coronarian şi necesităţile de O_2 ale miocardului, declanşat de reducerea debitului coronarian, de obicei consecutivă unor leziuni organice aterosclerotice ale coronarelor.

CLASIFICAREA OMS – 1962

I. CIC dureroasă
- **angina pectorală**
  - – stabilă
  - – instabilă
- infarctul miocardic acut

II. CIC nedureroasă
- **moartea subită coronariană**
- **descoperire ECG sau necroptică fortuită**
- **tulburări de ritm şi de conducere de origine ischemică** (prezumate sau dovedite)*
- **insuficienţă cardiacă de origine ischemică** (prezumată sau dovedită)*

* diagnostic de excludere la vîrstnici fără altă cauză aparentă.

CLASIFICAREA SOCIETĂŢII INTERNAŢIONALE DE CARDIOLOGIE ŞI A FEDERAŢIEI DE CARDIOLOGIE

1. Oprirea cardiacă primară
2. Angina pectorală
   - angina pectorală de efort – de novo
     – agravată
     – stabilă
   - angina pectorală spontană
3. Infarctul miocardic
   - I.M. acut – definit
     – posibil
   - I.M. vechi
4. Insuficienţa cardiacă prin cardiopatie ischemică
5. Aritmiile cardiace prin cardiopatie ischemică

IMPORTANŢĂ:

Cardiopatia ischemică reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, obiect a numeroase studii epidemiologice care au definit conceptul de factori de risc şi au fundamentat programe naţionale de prevenţie.

PREVALENŢĂ:

≈ 3% în SUA (8,6% la grupa 45-64 de ani, 16,8% la grupa peste 65 de ani);
≈ 10,9% în România (în creştere!).

MORTALITATE:

Este mult mai cunoscută decît morbiditatea, reprezentînd în România (ţara europeană cu cea mai ridicată rată de creştere a mortalităţii) 60% din totalul deceselor prin boli cardiovasculare (709‰ de locuitori în 1994).

Anual:
- 200.000 de americani cu vîrsta sub 65 de ani mor prin CIC prematură, înregistrîndu-se 5 milioane de cazuri noi;
- 85 de miliarde de dolari se pierd (spitalizare + costuri economice) în SUA.

În ţările industrializate, mortalitatea a scăzut constant în ultimii 25 de ani cu cca 3-4%/an, spre deosebire de ţările est-europene unde continuă să crească. Explicaţia: programe naţionale eficiente de prevenţie şi acces la progresele terapeutice (intervenţionale şi non-intervenţionale).

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Insuficienţa coronariană este definită prin dezechilibrul dintre aportul şi necesităţile de O_2.

Reducerea aportului poate surveni consecutiv unor:
- cauze funcţionale:
  - ◊ calitate slabă a sîngelui
    - – marile anemii (Hb↓)
    - – methemoglobinemii
    - – sulfhemoglobinemie
    - – carbohemoglobinemie

Scanned with OKEN Scanner

◊ debit cardiac redus
  - stenoză aortică severă
  - stenoză mitrală strînsă
  - tahicardii severe (reduc umplerea ventriculară prin scurtarea diastolei, în plus, în timpul sistolei, fluxul coronarian intramural este întrerupt)

◊ spasm coronarian

• cauze organice (îngustarea lumenului coronarian)
  ◊ ateroscleroză (95% din cazuri)
  ◊ alte cauze (*v. Rapelul etiopatogenic*)

N.B. Termenul de *cardiopatie ischemică* se referă la insuficienţa coronariană de cauză organică.

Creşterea necesarului

♦ hipertiroidie;

♦ hipertrofie ventriculară stîngă (reţeaua coronariană insuficientă masei musculare crescute, totodată drumul O_2 de la capilar către centrul fibrei fiind crescut).

În mod normal, prin autoreglare de presiune şi metabolică, fluxul coronarian se amplifică brusc la creşterea nevoilor metabolice. În prezenţa unei stenoze coronariene (care limitează fluxul coronarian de rezervă), creşterea nevoilor în O_2 miocardic la efort nu mai este urmată de o suplimentare corespunzătoare (în stenozarea de 70% apare angină pectorală de efort, în stenozarea de 90%, rezerva coronariană fiind "0", survine angor de repaus).

Nivelul de efort la care apare ischemia poate fi fix şi predictibil (*pragul anginos* = FV la care survine ischemia) = *angina cu prag fix*. Spasmul coronarian supraadăugat poate reduce tranzitoriu (la stimularea α-adrenergică sau la peptide vasoactive) fluxul coronarian, reducerea fiind semnificativă cînd se produce pe o arteră stenozată (30-50%) = *angină mixtă cu prag anginos variabil*.

Spasmul sever al unei coronare subepicardice nestenozate determină *angină Prinzmetal*.

N.B. Angina pectorală cu coronare normale arteriografic, deşi cu dureri şi subdenivelări ST la efort, tipic anginoase, se explică prin afectarea microcirculaţiei.

RAPEL ETIOPATOGENIC

1. CAUZELE CARDIOPATIEI ISCHEMICE

❒ ateroscleroza coronariană (95% din cazuri) – termenii de *cardiopatie ischemică* şi *ateroscleroză coronariană* practic aproape se confundă;

❒ arterite: lues (coronarită ostială), panarterită nodoasă, boală Takayashu, trombangeită obliterantă;

❒ anomalii congenitale: origine anormală a coronarelor (ex.: din artera pulmonară), punţi musculare strangulante, fistule, anevrisme;

❒ disecţie de aortă extinsă spre coronare;

❒ anevrisme coronariene post-traumatice;

❒ compresiuni extrinseci (în pericardita calcară);

❒ embolii coronariene: vegetaţii, plăci calcare, trombi;

❒ proliferări intimale: post-APTL, postradice, toxice (cocaină);

❒ boala coronarelor mici (coronarografie normală!): microangiopatie diabetică, amiloidoză.

Ateroscleroza are la bază 3 fenomene celulare:

○ proliferarea celulelor musculare netede (CMN);

○ formarea de mari cantităţi de matrice conjunctivă prin hiperproliferare şi hiperactivitate celulară;

○ acumulare masivă intra- şi extracelulară de lipide.

2. LEZIUNILE ATEROSCLEROTICE

A. Sediul principal al transformărilor este la nivelul intimei, unde se dezvoltă succesiv:

• **striaţii grase** (care încep să apară încă de la naştere în aortă şi de la vîrsta de 15 ani în coronare) – leziuni plane, gălbui, neobstructive (formate iniţial din macrofage, ulterior şi din CMN migrate din tunica medie, celule ce se încarcă gras cu colesterol), fără consecinţe hemodinamice şi clinice, şi care pot persista, regresa sau evolua spre plăci fibroase;

• **plăci fibroase** albicioase şi proeminente care apar după vîrsta de 25 de ani în coronare şi sunt formate prin proliferarea CMN care formează un capişon fibros (împreună cu celule ale noii matrice conjunctivale şi macrofage), cu numeroase depozite lipidice intra- şi extracelulare; sub acest capişon se află depozite extracelulare de grăsimi şi detritusuri necrotice celulare; macrofagele, dintre care unele degenerate în celule spumoase, atestă intervenţia mecanismelor imune;

• **leziuni avansate** (complicate) a căror incidenţă creşte cu vîrsta; provin din plăcile fibroase prin:
  - vascularizarea prin vase de neoformaţie, fragile, care se pot rupe formînd *hematoame subintimale*
  - calcificarea centrului necrotic cu formare de *plăci calcare*
  - ulcerarea suprafeţei intimale cu iniţierea formării de trombi care se pot organiza fibros, contribuind la *stenozarea arterei* prin episoade trombotice recurente.

B. Sediul secundar al transformărilor este la nivelul mediei, care suferă un proces de *atrofiere musculară*, cu dezvoltare ulterioară de *dilataţii anevrismale*.

3. IPOTEZELE PATOGENICE MODERNE

3.1. Ipoteza răspunsului la agresarea endoteliului (Ross & Glomset – 1976)

Agresarea endoteliului ar avea drept consecinţă majoră **alterarea permeabilităţii endoteliale şi a relaţiilor intercelulare** (intraendoteliale şi între endoteliu şi ţesutul conjunctiv subjacent), permiţînd:

– *creşterea permeabilităţii endoteliale* cu accesul intramural al constituenţilor plasmatici lipoproteici şi hormonali;

– *desfolierea endoteliului* cu expunerea ţesutului conjunctiv subjacent acţiunii plachetelor, ceea ce iniţiază *aderenţa şi agregarea plachetară* cu eliberarea substanţelor conţinute în granulele plachetare.

Scanned with OKEN Scanner

Interacţiunea constituenţi plasmatici–plachete–macrofage–colagen subendotelial expune peretele lezat la acţiunea conjugată a factorilor plasmatici, macrofagici şi plachetari, determinînd **proliferarea focală** a neomatricei conjunctive, a depozitelor de lipide extra- şi intracelulare, precum şi a CMN (provenite prin migrare preexistentă spre zona subintimală sau atrase ad-hoc).

Evoluţia ulterioară a leziunii proliferative poate fi:
- *regresivă* prin autolimitare şi restaurarea funcţiei endoteliului;
- *persistentă* şi *recurentă* consecutiv traumatizării hemodinamice (ex.: HTA) şi dislipoproteinemiei.

Subliniem rolul esenţial al PDGF *(platelet-derived growth factor)* – agent mitogen foarte puternic, stimulant al răspunsului proliferativ al celulelor musculare netede – factor secretat nu numai de plachete, ci şi de macrofage şi CMN.

3.2. Ipoteza monoclonală (Benditt & Benditt – 1973)

Fiecare leziune ATS ar proveni dintr-o unică CMN ca o neoplazie benignă iniţiată sub acţiunea unor agenţi patogeni (alţi autori consideră posibilă derivarea leziunii dintr-o populaţie de celule – ipoteza policlonală).

3.3. Ipoteza lipogenică

Iniţierea şi progresia leziunilor aterosclerotice se însoţeşte adesea de hiper-LDL în plasmă şi de acumulare de lipide intracelular (în CMN proliferate şi macrofage) şi extracelular (în matricea conjunctivă). Internalizarea colesterolului şi esterificarea sa intracelulară poate supraîncărca gras celula, provocîndu-i distrucţia şi eliberarea lipidelor în spaţiul extracelular.

Deficitul de receptori LDL poate fi calitativ (ex.: hipercolesterolemia familială tip II) sau cantitativ (absolut sau relativ – în cazul aportului alimentar excesiv de colesterol şi lipide saturate) şi determină o alungire a semivieţii plasmatice a LDL-C şi alterări ale acestora (prin oxidare, acetilare, glicozilare), ceea ce le va conferi (spre deosebire de LDL nativ) proprietăţi speciale. Ele vor fi recunoscute de receptorii specifici ai macrofagelor "scavenger" (cu rol de curăţare) care le vor capta. Receptorii cu LDL-C ataşate vor fi internalizaţi intracelular, LDL-C fiind aici degradate, cu eliberarea colesterolului care va fi esterificat şi stocat în macrofage (aspect de "celule spumoase").

Proprietăţile LDL-C modificate:
- chemotactism pentru monocitele circulante pe care le recrutează;
- inhibarea motilităţii macrofagelor rezidente (care nu mai pot părăsi intima);
- afinitate pentru receptorii macrofagelor (transformîndu-le în "celule spumoase");
- citotoxicitate (alterarea integrităţii endoteliale).

Aşadar, LDL-C oxidate iniţiază:
- alterarea endotelială;
- proliferarea CMN;
- producerea de ţesut conjunctiv.

3.4. Conceptul de factor de risc

Studiile epidemiologice au permis conturarea noţiunii de **factori de risc** – caracteristici care sunt prezente la persoane sănătoase, dar asociate statistic posibilităţii apariţiei ulterioare de boli cardiovasculare aterosclerotice.

În ciuda predispoziţiei crescute pentru apariţia ATS, nu este demonstrat un determinism, ci doar o favorizare, o mărire a probabilităţii, mai ales în condiţii de cumul de factori de risc. Identificarea factorilor de risc trebuie urmată de precizarea celor nemodificabili şi a celor modificabili pentru a stabili planul de prevenţie. Noţiunea de risc global presupune aprecierea riscului cumulativ la acelaşi individ, cu evaluarea factorilor cuantificabili (nivelul "high risk").

A. CARACTERISTICI INDIVIDUALE (nemodificabile) • vîrsta • sexul • AHC aterosclerotice la vîrste tinere (F < 65, B < 55) • AP aterosclerotice
B. CARACTERISTICI BIOCHIMICE/FIZIOLOGICE (modificabile) • HTA • hiper-LDL-colesterolemia • hipo-HDL-colesterolemia • DZ sau scăderea toleranţei la glucoză • obezitatea • factorii trombogeni
C. CARACTERISTICI ALE STILULUI DE VIAŢĂ • alimentaţia bogată în grăsimi saturate, colesterol, Ca^{2+} • fumatul • alcoolul • sedentarismul

Tabelul 20.1
Factorii de risc

A. ANGINA PECTORALĂ STABILĂ

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

1.1.1. Fondul pe care survine = agregarea (cumulul) de factori de risc.

FACTORII DE RISC CORONARIAN (asocierea a 3 factori majori de risc – HTA, DZ, hipercolesterolemie – creşte de 6 ori morbiditatea comparativ cu subiecţii care prezintă un singur factor de risc!):

Scanned with OKEN Scanner

- sexul masculin (estrogenii ar avea rol protector);
- vîrsta;
- AHC: există o agregare familială de cazuri (atît prin ereditate poligenică, cît şi prin obiceiuri alimentare);
- factorii dietetici:
  - consumul caloric excesiv (zaharuri rafinate, grăsimi saturate, alcool)
  - zona geografică: consum de apă nedură (soft water), cu carenţe în microelemente;
- obezitatea (ar exista o relaţie inversă între gradul de obezitate şi durata vieţii);
- fumatul (autopoluarea) – există o corelaţie directă între precocitatea IMA şi numărul de ţigarete/zi; *atenţie* la fumatul pasiv, care este de asemenea periculos!
- sedentarismul;
- factorii comportamentali – este predispus în special tipul psihosomatic A: ambiţios, agresiv, nerăbdător;
- factorii sociali – profesiunile cu responsabilităţi crescute: personal navigant sau care lucrează în siguranţa circulaţiei, medici (în special chirurgi, ATI), directori de întreprinderi;
- factorii metabolici:
  - hiperglicemia (DZ → micro- şi macroangiopatie)
  - hiperuricemia
  - dislipidemia, mai precis:
    - hipercolesterolemia > 230 mg/dl (N < 200 mg/dl)
    - hiper-LDL-colesterolemia > 130 mg/dl
    - hipo-HDL-colesterolemia (< 40 mg/dl la bărbaţi şi < 50 mg/dl la femei)
    - hipertrigliceridemia > 200 mg/dl (N < 150 mg/dl)
    - creşterea ApoB > 1,3 g/l
    - scăderea ApoA-II < 1,2 g/l (proteina majoră cu rol protector al HDL – ar fi markerul cel mai bun)

  Rapoarte:
  CT/HDL-C > 4,5
  LDL-C/HDL-C > 3,55 la bărbaţi (3,22 la femei)
- factorii hemodinamici: HTA (stresul parietal creşte necesarul de O_2, iar trauma hemodinamică scade aportul de O_2 prin favorizarea aterosclerozei).

1.1.2. Caracteristici clinice

Subiectiv: anxietate + durere anginoasă tipică:

- sediu retrosternal;
- iradiere:
  - maxilare
  - umăr → braţ → teritoriul cubital
  - interscapulo-vertebral;
- circumstanţe: efort, frig, prînz copios, emoţii, act sexual;
- durată: minute (2-5', mx. 15');
- probă terapeutică: cedează la nitroglicerină sublingual.

Obiectiv – sărac:

- semne de ATS (permanente):
  - xantelasme
  - gerontoxon
  - sufluri arteriale;
- semne cardiace (în criză):
  - tahicardie ± HTA (reflex presor Danielopolu);
  - Z4 + suflu sistolic mitral (disfuncţie de pilier).

Criterii de excludere a caracterului anginos al durerii
(Constant, 1983)

- durata sub 5 secunde sau peste 20 de minute
- accentuarea la inspir profund sau modificarea posturii
- declanşarea la o simplă mişcare (membru, trunchi)
- calmarea la înghiţire (apă, alimente)
- aria foarte mică (indicată cu vîrful degetului)
- accentuarea la presiune asupra toracelui
- debut şi sfîrşit brusc (nu progresiv)

1.1.3. Caracteristici ECG

- **în criză:**
  - aspect normal în 50% din cazuri
  - subdenivelări ale segmentului ST
  - undă T negativă sau turtită
  - blocuri intraventriculare;
- **între crize:**
  - aspect normal în 80% din cazuri
  - leziuni subendocardice (subdenivelări ST)
  - ischemie subepicardică (T negativă) sau subendocardică (T înaltă, pozitivă, simetrică)
  - reducerea amplitudinii sau inversarea undei T
  - alungirea intervalului QT.

1.2. Confirmarea diagnosticului

1.2.1. Testele noninvazive

1.2.1.1. Testele de efort (maximale sau submaximale) urmăresc adaptabilitatea coronariană prin realizarea unui efort cît mai apropiat de efortul maximal (atestat prin atingerea frecvenţei ventriculare maximale conform formulei Astrand: *FVmx. = 220 – vîrsta*) şi se fac pînă la apariţia:

- crizei de angor
- alterărilor ECG sugestive:
  - subdenivelare ST de tip lezional peste 1 mm
  - supradenivelare ST peste 1 mm
  - negativarea undei U
  - pozitivarea unei unde T anterior negativă
  - creşterea amplitudinii undei R (efect Brodie).

Frecvenţa ventriculară la care apare durerea se numeşte **prag anginos**; acesta poate fi fix (acelaşi efort) sau variabil (prin factori asociaţi – frig, emoţii – sau medicaţie).

Efortul poate fi:

- general:
  - test two-steps Master (abandonat azi)
  - efort cicloergometric
  - covor sau scară rulantă
- pur cardiac: electrostimulare atrială.

Scanned with OKEN Scanner

N.B. Testul de efort se întrerupe în caz de:
- dispnee;
- ameţeli;
- oboseală;
- subdenivelare ST > 2 mm;
- scăderea TAs cu peste 15 mm Hg;
- tahiaritmii ventriculare.

1.2.1.2. Scintigrama cardiacă de stress (vizualizare prin perfuzie miocardică cu Th^{201}, realizată în momentul de vîrf al efortului), evidenţiază defectele de perfuzie; administrarea de Dipiridamol i.v. poate substitui efortul sau îl poate sensibiliza (prin furt coronarian).

1.2.1.3. Angiocardiografia radionucleară de efort cu Tc^{99m} poate evidenţia tulburări diskinetice regionale de perete, precum şi o reducere a fracţiei de ejecţie.

1.2.1.4. Echografia bidimensională evidenţiază tulburări diskinetice regionale, precum şi afectarea relaxării/contractilităţii VS (preced apariţia anginei). *Teste de stres:* echo post-efort, post-electrostimulare atrială, după administrare de Dipiridamol sau Dobutamină (cînd zona hipokinetică sau dissinergică depistată în repaus nu se modifică la efort, dobutamina testează viabilitatea zonei: akinezie → hipokinezie, dissinergie → normosinergie), indicînd miocard hibernant sau siderat.

1.2.1.5. Echografia transesofagiană poate aprecia Doppler fluxul în artera coronară stîngă şi în cea coronară dreaptă (proximal).

1.2.1.6. Echografia intracoronariană apreciază extinderea leziunilor aterosclerotice şi eficienţa revascularizării.

1.2.1.7. Radioscopia toracică cu amplificare de strălucire poate evidenţia eventualele calcificări coronariene.

1.2.2. Testele invazive

1.2.2.1. Coronarografia precizează:
- numărul arterelor afectate (boală uni-, bi- sau trivasculară);
- gradul stenozei (peste 70% = ocluzie severă); angina apare la efort de vîrf cînd obstrucţia afectează mn. 50% din lumen şi în repaus cînd obstrucţia depăşeşte 90%;
- prezenţa colateralelor (vizibile în stenozarea a peste 50% din diametru) abundente sugerează numeroase microinfarcte şi stenozare într-un interval de timp lung.

1.2.2.2. Ventriculografia biplană de contrast atestă tulburările diskinetice regionale.

1.2.2.3. Cateterismul de presiune confirmă disfuncţia VS prin evidenţierea creşterii PVSTD şi a PVSTS.

2. DIAGNOSTICUL FUNCŢIONAL

Apreciază, pe baza tabloului clinic, starea cordului. Decompensarea cardiacă (iniţial stîngă, apoi globală) se afirmă pe baza tabloului clinic binecunoscut; stadiul incipient necesită confirmare prin calcularea neinvazivă (fonomecanografic, echocardiografic) a ITS şi FEj.

3. DIAGNOSTICUL DE SEVERITATE

CLS	Asociaţia canadiană de cardiologie (CCA)	NYHA
I	angor la eforturi violente, rapid efectuate sau prelungite	absenţa angorului la acţiunile fizice habituale
II	angor la mers rapid pe teren accidentat (sau pe teren plat după masă, pe timp rece sau contra vîntului)	angor la acţiuni fizice habituale
III	angor la mers pe teren plat 2 cvartale sau la urcat 1 etaj	angor la acţiuni fizice inferioare celor habituale
IV	angor la mers cîţiva paşi (ex.: la toaletă) sau în repaus	angor la efort minim sau în repaus

Tabelul 20.2
Graduarea clinică în angina pectorală

4. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Este dificil în special în angorul intricat, în care tabloul devine atipic:

4.1. Afecţiuni cardio-vasculare
- IMA;
- pericardită acută;
- disecţie de aortă.

4.2. Afecţiuni extracardiace toracice
- pleurodinie-pleurezie;
- pneumonie;
- embolie pulmonară;
- pneumotorax;
- HTAP severă (blocaj toracic dureros);
- reflux gastroesofagian;
- acalazia cardiei;
- artrită condro-costală (sdr. Tietze);
- nevralgii intercostale;
- mialgii;
- radiculite (spondiloză cervicală).

4.3. Afecţiuni extratoracice
- hernie diafragmatică;
- ulcer peptic subcardial;
- colică biliară;
- nevroză cu acuze cardiace.

TRATAMENT

OBIECTIVE:

1) corecţia factorilor de risc;
2) măsuri generale privind schimbarea modului de viaţă;
3) prevenirea şi tratamentul crizelor anginoase (medicaţia antianginoasă);
4) revascularizaţia miocardică (APTL/by-pass coronarian).

Scanned with OKEN Scanner

1. TRATAMENTUL CONSERVATOR

1.1. Corecţia factorilor de risc

- *normalizarea TA* (HTA favorizează ATS şi creşte necesarul de O_2 miocardic);
- *combaterea obezităţii*: grăsimi sub 30% din necesarul caloric, grăsimi animale sub 2/3 din totalul grăsimilor;
- *suprimarea fumatului*, deoarece nicotina are efect nociv triplu:
  - spasm coronarian
  - creşte necesarul de O_2 miocardic
  - scade eficienţa medicaţiei antianginoase;
- *echilibrarea diabetului zaharat*;
- *combaterea dislipidemiei* prin evitarea alimentelor bogate în colesterol (creier, rinichi, ficat, unt, smîntînă, untură, ouă, ciocolată); la nevoie, se asociază medicaţie anticolesterolemiantă (în special inhibitori ai HMG-CoA-reductazei – *v. Tratamentul arteriopatiei obliterante aterosclerotice*); mortalitatea coronariană s-ar reduce cu 2% pentru fiecare scădere de 0,10 mg/dl a colesterolemiei; la un coronarian atestat, obiectivul terapeutic constă în aducerea valorilor lipidemice sub limitele acceptate ca normale: CT < 190 mg/dl, TG < 180 mg/dl, LDL < 115 mg/dl (*European Task Risk*, 1999);
- *evitarea stresului* (prin informarea anturajului asupra riscurilor + sedare);
- *combaterea sedentarismului* + antrenament fizic dozat, în raport cu toleranţa (contraindicat în angorul instabil şi insuficienţa cardiacă);
- *evitarea consumului de alcool* peste 30 ml/zi care ar avea un efect nociv triplu:
  - aport caloric suplimentar inutil
  - efect hiperkinetic (suprasolicită cordul)
  - efect toxic pentru fibra miocardică;

  N.B. Consumul de alcool sub 30 ml/zi ar creşte HDL-C.
- *reducerea consumului de cafea* la 1-2 cești/zi.

1.2. Schimbarea modului de viaţă

- schimbarea locului de muncă, dacă acesta presupune stres sau/şi eforturi fizice excesive;
- renunţarea la sporturile care supun la efort fizic major (tenis, înot) şi la activitatea competiţională;
- pregătirea actului sexual:
  - minimum 2 ore postprandial
  - administrarea unui betablocant cu acţiune scurtă cu 1h înainte
  - administrarea unei tablete de nitroglicerină cu 15' înainte (eventual 1 tb retard sau unguent);
- evitarea drogurilor care cresc consumul de O_2 al miocardului şi pot favoriza criza de angor (amfetamine, izoproterenol, cocaină).

1.3. Tratamentul medicamentos

Arsenalul terapeutic

I. Arsenalul de bază
1. NITRAŢI-NITRIŢI (= linia I)
2. BETABLOCANTE
3. CALCIUMBLOCANTE
4. CORONARODILATATOARE NATURALE
II. Arsenalul auxiliar
1. ANTICOAGULANTE-ANTIAGREGANTE
2. SEDATIVE-ANXIOLITICE

1.3.1. Nitraţii şi nitriţii

Posologia obişnuită a nitraţilor şi nitriţilor determină doar venodilataţie (scade deci umplerea diastolică a VS, stres-ul parietal diastolic şi consumul de oxigen – MVO_2); dozele mai mari produc şi arteriolodilataţie (scade RVS, stresul parietal sistolic, deci scade MVO_2); în afara acestor efecte periferice, induc coronarodilataţie care se însoţeşte de redistribuirea sîngelui spre zonele ischemiate, zona subepicardică şi spre colaterale.

Mod de acţiune: în peretele vascular sunt convertiţi în **oxid nitric** → stimulează producerea de GMPc → scade Ca^{2+} din SIC (efluxţ sau aflux↓ ?).

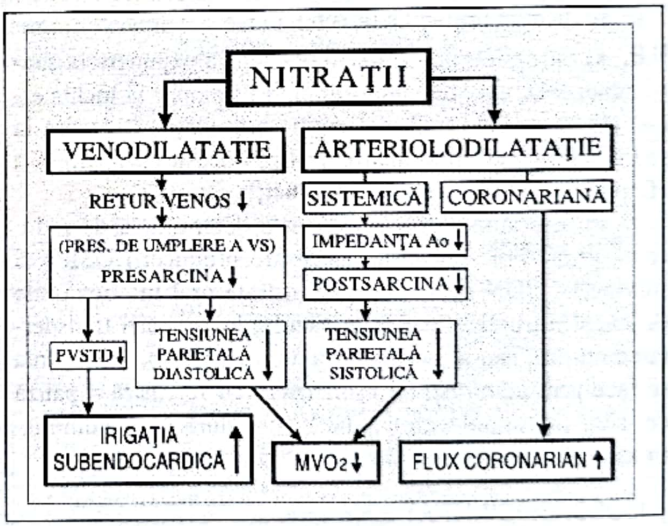


Figura 20.1
Modul de acţiune al nitraţilor

° NITROGLICERINA

Mod de administrare:

- *în criză* sau *în iminenţa efortului*:
  - 1 tb (0,5 mg), sublingual, repetabil de 2-3 ori
  - 1 doză spray (Nitrolingual-spray) – repetabil după 5';
- *preventiv* – preparate cu eliberare lentă ("long-acting"):
  - Nitroglicerină-retard: 1 tb = 5-25 mg, administrată per os la 8-12h (inactivare hepatică importantă) sau

Scanned with OKEN Scanner

- Nitroglicerină-discuri transdermice (impregnată pe o matrice de silicon-gel sau polimer); se aplică un disc/zi, durata de acțiune fiind de 24h, iar doza variabilă cu aria discului: 5 cm^2 (25 mg) → 30 cm^2 (150 mg) sau
- Nitroglicerină-unguent 2%: se aplică de 4 ori/zi cîte 2-5 cm pe fața internă a brațelor, piept și abdomen (efectul apare după cca 30' și durează cca 4h);

• *în angorul instabil* – injectabil, în perfuzie i.v. (2-10 mg/h), în condiții de monitorizare (1 f = 5 mg).

Efecte secundare:

• *imediate*:
- cefalee – apare la cca 10% din pacienți și cedează în general în cîteva zile – de aceea tratamentul se începe cu doze mici, crescînd progresiv pînă la doza minimă eficace
- flushing
- hTA (periculoasă doar în IMA și la vîrstnici)
- sincopă;

• *tardive* (în administrări prelungite, în doze mari):
- methemoglobinemie
- tulburări de distribuție – scăderea SaO_2 prin lipsa vasoconstricției pulmonare în zonele hipoventilate (alterarea raportului ventilație/perfuzie);
- toleranță (pierderea eficienței) – impune creșterea progresivă a dozei;
- dependență – întreruperea se poate face numai prin reducerea treptată a dozei.

N.B. a) nitroglicerina se inactivează prin expunere la soare, umezeală, aer (flaconul trebuie să fie opac și închis ermetic); în mod normal, determină o senzație de arsură la sediul sublingual al aplicării; în lipsa acestei senzații și a eficienței, flaconul trebuie schimbat;

b) toleranța (tahifilaxia) este determinată de reducerea grupărilor sulfhidrice necesare producerii GMPc și survine la ISDN sau NTG administrate oral în cîteva zile (în cazul nitroglicerinei și în cazul administrării transdermice cu disc sau al perfuziei continui în 24h); prevenirea se face prin *administrare asimetrică* (cu *fereastră* = pauză de 12h, în timpul căreia, dacă apar dureri, se administrează NICORANDIL sau MOLSIDOMINĂ).

° ISOSORBIDDINITRAT

Are proprietăți asemănătoare și se recomandă în:

• *profilaxia imediată* (cu 15' înainte de efortul iminent):
- spray, sublingual (2-3 pufuri dozate); durata efectului = 2h
- tablete, sublingual (1-2 tb = 5-10 mg);

• *profilaxia de durată*:
- 1 tb = 5-10-15-20 mg/6h (3 adm/zi) sau
- 1 tb-retard (Isodinit-Retard) = 40 mg/8h (2 adm/zi).

° ISOSORBIDMONONITRAT

Are avantajul de a nu fi metabolizat semnificativ la primul pasaj hepatic, ceea ce-i alungește eficiența peste 6h (spre deosebire de ISDN care este metabolizat mai rapid, încă de la primul pasaj hepatic).

Mod de administrare:
- 1 gelulă = 20 mg/8h (2 adm/zi)
- 40-60 mg/24h (unică administrare).

N.B. Doza minimă curentă zilnică pentru ISDN și ISMN este de 60 mg și se reduce doar în caz de hTA la vîrstnici, rash, cefalee (dar nu sub 40 mg/zi).

° PENTAERITRITOLTETRANITRAT

Este utilizat în *profilaxia de durată* a crizelor și se administrează preprandial:
- 1 tb = 20 mg/6h (intră in acțiune la 1h);
- 1 tabletă-retard = 80 mg/8h (2 adm/zi).

° ERITRITILTETRANITRAT

Se utilizează tot în *profilaxia de durată* – 1 tb = 10 mg/4-6h.

1.3.2. Betablocantele

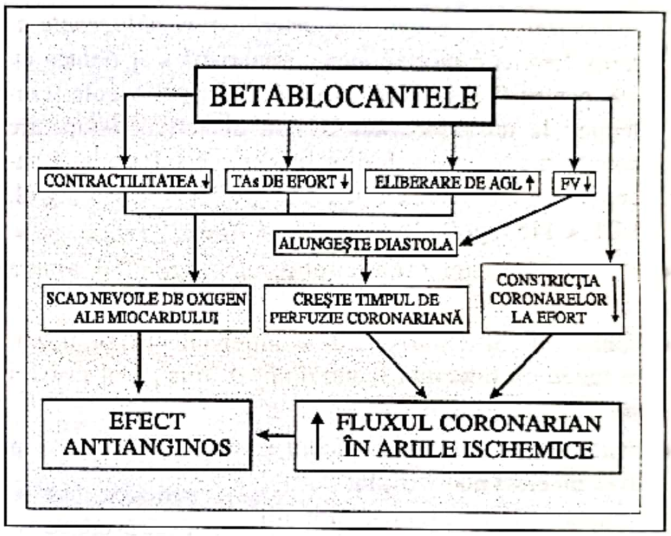


Figura 20.2
Modul de acțiune al betablocantelor

Mod de acțiune: blocajul β-adrenergic determină scăderea răspunsului cardiac la catecolamine, deci acționează cronotrop (-), dromotrop (-), batmotrop (-) și inotrop (-), avînd ca efect reducerea consumului de O_2 miocardic prin acțiunile de bradicardizare (prin reducerea automatismului sinusal sau, în caz de FbA, prin scăderea conductibilității atrio-ventriculare) și deprimare a contractilității miocardice; în consecință, crește pragul anginos, deci crește toleranța la efort, prevenind crizele anginoase.

Reamintim faptul că există 2 tipuri de receptori beta-adrenergici:

• *β_1-receptorii*, cu efect predominant cardiac:
- cronotrop (+) → cresc FV;
- dromotrop (+);
- cresc TA (prin eliberarea de renină de către aparatul juxtaglomerular);
- stimulează lipoliza adipocitară.

• *β_2-receptorii*, cu efect predominant vascular și bronșic:
- bronhodilatație;
- vasodilatație (scad TA);
- glicogenoliză.

Scanned with OKEN Scanner

Clasificare după selectivitate:

Neselective	Cardioselective
PROPRANOLOL	*(β1-blocante)*
TIMOLOL	ATENOLOL
PINDOLOL	METOPROLOL
NADOLOL	ACEBUTOLOL
OXPRENOLOL	BETAXOLOL

Indicații: angor de efort sau prin hiperstimulare simpatică (stres psihoemoțional, frig,) la care stimularea adrenergică (TA↑, FV↑, contractilitate↑) amplifică MVO_2, deci la:
- tineri;
- tahicardici;
- hipertensivi.

Dovada eficienței:
- crește toleranța la efort (scade numărul crizelor anginoase) și pragul de efort;
- FV = 50-60/min (mx. 90-100/min la efort).

Precauție: suprimarea tratamentului se face treptat, în 7-10 zile, pentru a preveni fenomenul de rebound.

Efecte secundare:
- bradicardie sinusală → oprire sinusală;
- BAV;
- IVS (dispnee, crepitante la baze);
- bronhoconstricție;
- fatigabilitate;
- tulburări de dinamică sexuală;
- reacții cutanate;
- rebound: aritmii (până la FbV), crize anginoase și chiar IMA la întreruperea bruscă!);
- mascarea hipoglicemiei în DZ tratat cu insulină;
- efect dislipoproteinemic;
- stări depresive, coșmaruri (efect controversat).

N.B. Deși nu există dovezi certe că betablocantele induc depresie, la pacienții cu risc se vor evita cele liposolubile (propranolol) care pot trece bariera hematoencefalică, preferându-se cele hidrosolubile (nadolol, atenolol).

Contraindicații:
- insuficiență cardiacă (se pot administra însă în formele ușoare/medii, eventual asociind digoxin);
- bradicardie sinusală;
- astm bronșic (se pot utiliza β1-blocante);
- BAV gr. II-III;
- DZ tratat cu insulină (pot masca efectele adrenergice ale hipoglicemiei);
- sdr. Raynaud și ischemie periferică cronică cu claudicație;
- hTA;
- stări depresive.

N.B. În caz de angină vasospastică sau mecanism spastic asociat, beta-blocada, lăsînd alfa-receptorii liberi (cu efect vasoconstrictor necontracarat prin efect beta), accentuează vasospasmul.

Mod de administrare:
- PROPRANOLOL – se începe cu 20 mg/6h (1 tb = 10/40 mg, 1 tb-retard = 160 mg), crescînd doza progresiv pînă la obținerea efectului scontat (mx. 360 mg/zi), cu condiția ca FV de bază să nu scadă < 50/min, iar la efort (urcarea unui etaj) să nu crească cu mai mult de 20/min);
- METOPROLOL 50-100 mg × 2/zi;
- ACEBUTOLOL 200-400 mg × 2/zi;
- BETAXOLOL 10-20 mg × 2/zi;
- ATENOLOL 50-100 mg/zi în administrare unică;
- NADOLOL 40-80 mg/zi în administrare unică.

Asocieri medicamentoase:

➲ **favorabile:**
- cu nitriții (β-blocantele combat tahicardia indusă de nitriți, iar nitriții combat creșterea PVTD indusă de propranolol prin efect inotrop negativ);
- cu Ca-blocantele dihidropiridinice (clasa A1), scăzînd eventuala *tahicardie reflexă* consecutivă β-stimulării.

➲ **nerecomandabile:** cu blocanții calcici cu efect antiaritmic (clasa A2 și B3) deoarece au efect aditiv cronotrop (-) și dromotrop (-) – *v. Figura 20.3.*

1.3.3. Blocanții calcici

Mod de acțiune: blocajul transportului activ de Ca^{2+} spre interiorul celulelor miocardului și musculaturii netede determină decuplarea excitației de contracție (proces ce necesită intervenția ATP-azei miozinice activată de Ca^{2+}).

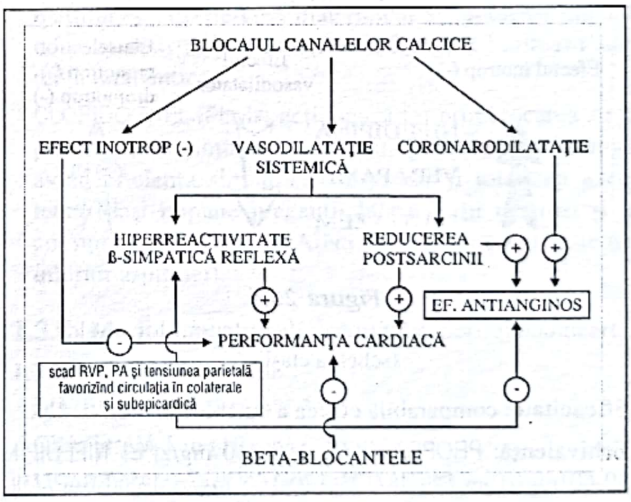


Figura 20.3
Efectele hemodinamice ale calciumblocantelor și ale betablocantelor

Indicații:
- angor de repaus (efect antivasospastic);
- angor + HTA;
- angor + arteriopatie periferică;
- angor + tahiaritmii supraventriculare (doar verapamilul și diltiazemul);
- angor + CMHO;
- angor cu contraindicații pentru tratamentul betablocant.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte: creşte toleranţa la efort (creşte pragul anginos, scade frecvenţa, intensitatea şi durata crizelor).

Clasificare:

CLASA funcţională	CLASA chimică	DCI
A1	Dihidropiridine	NIFEDIPINĂ NITRENDIPINĂ NICARDIPINĂ AMLODIPINĂ NISOLDIPINĂ NIMODIPINĂ NILUDIPINĂ
A2	Fenilalkilamine (derivaţi de papaverină)	VERAPAMIL GALOPAMIL
	Benzotiazepine	DILTIAZEMUL
B3	Difemetilamine	PRENILAMINĂ FENDILINĂ CINARIZINĂ FLUNARIZINĂ BEPRIDIL

Tabelul 20.3
Clasificarea Fleckenstein & Spedding

N.B. Clasa A1 cuprinde cele mai puternice calcium-blocante, efectul inotrop (–) fiind contracarat de vasodilataţie şi de reflexul adrenergic.

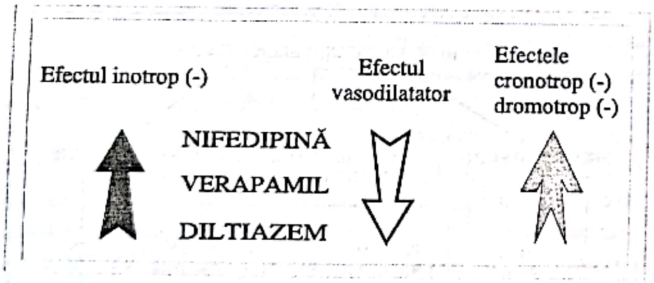


Figura 20.4
Efectele hemodinamice ale calciumblocantelor (schema clasică)

Eficacitate: comparabilă cu cea a betablocantelor.

Echivalenţă: PROPRANOLOL 120-240 mg/zi ⇔ NIFEDIPIN 30-60 mg/zi ⇔ DILTIAZEM 120-160 mg/zi ⇔ VERAPAMIL 180-300 mg/zi.

° NIFEDIPINA (Adalat)

Mod de administrare: 10-20 mg × 3-4/zi (mx. 160 mg/zi) 1 cp = 10 mg, 1 cp-retard = 20 mg.

- *sublingual:* intră în acţiune prompt (3') – poate fi folosită în urgenţele hipertensive;
- *per os:* intră în acţiune după 20', atinge efectul maxim la 1-2h, durata de acţiune fiind de cca 4h.

Efecte adverse:

- *comune* tuturor blocanţilor calcici (prin vasodilataţie): cefalee, ameţeli, flushing, hTA, greaţă, vărsături;
- *specifice:*
  - tahicardie reflexă cu angor (în caz de ocluzii fixe severe) – efect contracarabil prin asociere cu betablocante
  - edeme (necardiace!).

N.B. a) Verapamilul şi Diltiazemul ar fi preferabile pentru monoterapie, deoarece nu produc tahicardie reflexă ca dihidropiridinele (la care se preferă asocierea cu β-blocante);
b) formele retard au efecte secundare modeste.

° VERAPAMILUL (Isoptin)

Mod de administrare: 40-120 mg × 4/zi p.o. pînă la eficienţă (mx. 480 mg/zi).

Efecte:

- antianginos;
- antiaritmic – inhibă intrarea Ca^{2+} în celulele ţesutului cardiovector, cu efect dromotrop (–) şi cronotrop (–);
- moderat inotrop (–).

Contraindicaţii:

- bradicardia sinusală;
- tulburările de conducere a-v;
- suspiciunea de intoxicaţie digitalică;
- alăptarea (trece în lapte);
- asocierea cu betablocantele (strict contraindicată i.v.!).

° DILTIAZEMUL

Mod de administrare:

- per os: 30-90 mg × 4/zi (mx. 360 mg/zi);
- i.v.: 5-10 mg, lent (în 5-10'), sau 15 mg dizolvate în 250 ml glucoză, perfuzat i.v. în 8h (în crizele severe şi prelungite).

Efecte:

- antianginos (foarte eficient);
- antiaritmic.

Contraindicaţii:

- bradicardia sinusală;
- blocurile a-v;
- insuficienţa cardiacă;
- asocierea cu betablocantele (strict interzisă i.v.!).

° PRENILAMINA

Este cel mai vechi calcium-blocant ("calcium-blocant avant la lettre!"), practic ieşit astăzi din uzul clinic.

Mod de administrare: 60 mg × 2/zi (1 cp = 15 mg; 1 cps = 60 mg).

Efecte: calcium-blocant + simpaticolitic.

Contraindicaţii:

- blocuri a-v şi i-v;
- interval QT alungit.

Scanned with OKEN Scanner

1.3.4. Coronarodilatatoarele naturale

Mecanism de acţiune: creşterea secreţiei de adenozină (coronarodilatator natural) şi inhibarea fosfodiesterazei (creşte AMPc şi legarea de Ca^{2+}); eficienţa coronarodilatatoare mai slabă s-ar explica prin faptul că vasele din zona ischemiată ar fi deja dilatate la maximum prin adenozina formată local datorită ischemiei.

Atenţie! ca şi la celelalte coronarodilatatoare, acţiunea pe colaterale poate provoca **furt coronarian cu angor consecutiv** (pe acest efect se bazează *testul farmacodinamic* cu Dipiridamol, de evidenţiere a ischemiei miocardice, ca şi *scintigrafia miocardică* cu Dipiridamol).

Cu excepţia molsidominei, practic, astăzi nu mai sunt utilizate cu vizã terapeutică în angor (dipiridamol, carbocromenă) sau sunt folosite în alte situaţii (ex: amiodarona ca antiaritmic).

° **MOLSIDOMINA** (Corvaton)

Mod de acţiune şi efecte:

- venodilataţie → scade presarcina → scade MVO_2 → efect antianginos;
- antiagregant plachetar.

Mod de administrare: 1-4 mg × 2-3/zi (1 tb = 1-2-4 mg; 1 f = 2 mg).

Contraindicaţii:

- hTA;
- IMA + şoc cardiogen.

Avantaj: nu determină fenomene de toleranţă, constituind o alternativă la nitraţi (cu care se poate şi asocia) în profilaxia de durată a acceselor anginoase.

1.3.5. Medicaţia metabolică

° **TRIMETAZIDINA** (Preductal, Vastarel)

Mod de acţiune: ar proteja miocardul de ischemie, scăzînd producerea radicalilor liberi oxigenaţi (ROL), deci efectul citolitic şi acidoza, restaurînd procesele generatoare de energie; reducerea necesarului de O_2 miocardic constituie o alternativă la medicaţia coronarodilatatoare (cu care se poate şi asocia fără restricţie).

Efecte:

- creşte toleranţa la efort;
- scade numărul crizelor anginoase → scade necesarul de nitriţi;
- asocierea cu betablocantele este benefică (potenţare reciprocă a efectelor cardioprotectoare).

Indicaţii:

- angor;
- IMA (reduce aria necrozei);
- protecţia miocardului după revascularizaţia prin tromboliză, APTL sau by-pass (previne aritmia de reperfuzie).

1.3.6. Activatorii canalelor de potasiu

° **NICORANDIL** (ester al nicotinamidei)

Mod de acţiune: dublu efect cardioprotectiv prin activarea canalelor de K^+ crescînd GMPc şi facilitînd tranzitul transmembranar de K^+:

- efect hemodinamic nitrat-like cu reducerea atît a presarcinii (prin venodilataţie), cît şi a postsarcinii (prin arteriolodilataţie, dublată de coronarodilataţie);
- efect de mimare sau amplificare a precondiţionării (prin deschiderea canalelor de K^+ mitocondriale);

în plus, ar avea efect anti-ROL, calcium-blocant şi antiagregant plachetar; efectul teoretic proaritmogen (hiperpolarizare cardiomiocitară şi scurtarea duratei potenţialului de acţiune) este practic contracarat de efectele benefice.

Mod de administrare: 10-20 mg × 2/zi (1 tb = 10 mg), preferabil în administrare asimetrică (ar induce totuşi fenomene de toleranţă); asocierea cu nitraţii sau/şi betablocantele este recomandabilă.

Eficienţă: scade numărul episoadelor ischemice şi aritmice (clinic şi la monitorizarea Holter).

1.3.7. Antiagregantele plachetare (pentru detalii, *v. Tratamentul IMA*)

° ASPIRINA acţionează la doze mici (75-250 mg/zi) prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei necesară producerii TxA_2 (promotor al agregabilităţii plachetare), cu efecte certe de prevenire a apariţiei IMA şi morţii subite.

° TICLOPIDINA (Ticlid) acţionează prin blocarea ADP plachetar, scăzînd de asemenea agregabilitatea plachetară; în plus, ar scădea fibrinogenemia (şi deci vîscozitatea sanguină), crescînd totodată deformabilitatea eritrocitară, cu efect de facilitare a pasajului transcapilar al hematiilor; preţul de cost mai ridicat şi faptul că impune două administrări zilnice (2 × 250 mg) îi limitează aderenţa terapeutică.

° CLOPIDOGREL (Plavix) acţionează tot prin blocarea ADP plachetar; se administrează o dată pe zi (1 tb = 75 mg), avînd eficienţă similară cu aspirina şi toleranţă excelentă (deşi impune precauţii la pacienţii ulceroşi şi la consumatorii cronici de AINS, riscul hemoragic este net inferior aspirinei).

1.3.8. Medicaţia anxiolitică – are efect adjuvant cert.

1.3.8.1. Benzodiazepine

° DIAZEPAM 1 tb (2 mg) × 3/zi;

° OXAZEPAM 1 tb (10 mg) × 3/zi;

° MEDAZEPAM (Rudotel, Nobrium) 1 tb (10 mg) × 2-3/zi;

° NITRAZEPAM (Mogadon) 1 tb (2,5 mg) × 3/zi.

1.3.8.2. Piperazine

° HIDROXIZIN 1 tb (25 mg) × 3/zi.

1.3.8.3. Preparate cu bromuri şi valeriană (Bromoval, Extraveral etc.).

1.4. Strategia tratamentului antianginos

1.4.1. Tratamentul de fond (în funcţie de gravitate):

A. Angor cronic stabil, cu accese rare:

- nitraţi = prima linie;

Scanned with OKEN Scanner

- propranolol în caz de angor + efecte hiperadrenergice sau intoleranță la nitrați = linia a II-a;
- calciumblocante din clasa A2.

B. Angor cronic clasa III-IV → bi- sau triterapie:

1) β-blocant + nitrați-retard – avantaje:
- betablocantele (mai ales cele cu acțiune prelungită: Metoprolol, Atenolol) sunt eficiente în pauza de noapte la nitrați (pentru a preveni instalarea toleranței la aceștia)
- betablocantele previn apariția tahicardiei reflexe induse de nitrați
- nitrații, reducînd postsarcina, compensează tendința betablocantelor de a induce dilatația cordului

2) β-blocant + Ca-blocant A1 – dihidropiridinele produc tahicardie reflexă anulată de betablocante

3) Ca-blocant A2 + nitrat-retard

4) β-blocant + nitrat-retard + Ca-blocant A1

N.B. Asocierea orală de β-blocant + Ca-blocant clasa A2 este nerecomandabilă (mai ales pentru Verapamil) din cauza cumulării efectelor inotrop (-), dromotrop (-) și cronotrop (-), iar asocierea i.v. este strict prohibită.

C. Angor complicat:
- aritmii:
  - bradicardie sinusală sau BAV ← dihidropiridine
  - tahicardie sinusală (fără IVS) ← β-blocante
  - FlA, FbA cu ritm rapid, TPSV ← β-blocante sau verapamil
  - aritmii ventriculare ← β-blocante + antiaritmic cl. I;
- insuficiență cardiacă ← dihidropiridine (↓ postsarcina);
- HTA sistemică ← β-blocante sau Ca-blocante;
- BPOC ← Ca-blocante;
- hipertiroidism ← β-blocante, eventual verapamil;
- sdr. Raynaud ← dihidropiridine;
- arteriopatii cu claudicație ← Ca-blocante;
- stări depresive ← Ca-blocante;
- DZ insulino-dependent ← Ca-blocante, eventual β-blocante selective.

1.4.2. Tratamentul crizei anginoase

- stoparea efortului fizic (măsură adoptată instinctual de către pacient);
- administrare sublinguală de nitroglicerină (1 doză-spray sau 1 tb = 0,5 mg, sfărîmînd tableta dacă se dorește grăbirea eficienței); doza se poate repeta la 5'; pentru a evita cefaleea, se aruncă tableta imediat după ce s-a obținut cuparea crizei.

Precauții:
- nitroglicerina nu trebuie să lipsească niciodată din buzunarul pacientului;
- deoarece se degradează în timp, nitroglicerina trebuie să fie proaspăt preparată (valabilitate mx. 12 luni), altfel o putem considera (fals) ineficientă.

Atenție la contraindicații (glaucomul!).

2. REVASCULARIZAREA

2.1. Revascularizarea intervențională – alternativă nechirurgicală care ocupă o poziție intermediară între mijloacele medicale și cele chirurgicale.

2.1.1. Angioplastia percutană transluminală (APTL)

A fost inițiată de Dotter în 1964 la nivelul arterelor periferice, fiind impusă de Grüntzig care (1974) a introdus cateterul cu balonaș, realizînd (1977) prima APTL coronariană la om. Principiul constă în remodelarea lumenului coronarian în cazul leziunilor ateromatoase, ateromul avînd proprietăți plastice (în prezent – cca 800.000 de proceduri/an dintre care 350.000/an în SUA).

Condiții:
- echipă antrenată (mn. 200 APTL/an), cu laborator de hemodinamică dotat;
- echipă de cardio-chirurgi care să poată interveni în caz de urgență (disecție de coronară) pentru by-pass.

Indicații: pacienți simptomatici cu angor instabil sau angor cronic stabil care nu răspunde la tratamentul medical, optim cu afectare univasculară, cu ocluzie coronară subtotală concentrică, netedă, necalcificată, scurtă (< 3 cm) și funcție ventriculară bună (FEj > 40%) – succes în peste 90% din cazuri.

Contraindicații:
- CIC asimptomatică sau ischemie miocardică neatestată;
- disfuncție ventriculară severă cu FEj < 25%;
- stenoză coronariană sub 50% din lumen.

Rezultate: în afara intervențiilor de urgență și în cazul unei selecții optime, se obține ameliorarea calității vieții prin:
- dispariția durerilor (≈ 90% din cazuri); tardiv, la 5 ani, 80% dintre pacienți nu au dezvoltat infarct miocardic, iar 97% sunt în viață;
- crește performanța inimii.

Complicații:
- *imediate:* disecția de coronară (vas calcificat), spasm coronarian, tromboză → IMA (4-5%), impunînd intervenție chirurgicală de urgență (3% din cazuri), cu mortalitate ≈ 1%;
- *tardive: restenozare* = 25-35% din cazuri (clinică – *angor* – 20-25%, coronarografică 30-35%) la 6 luni, apoi cca 2%/an, în special în caz de boală trivasculară, localizare pe descendenta anterioară, stenoză peste 10 mm, factori de risc coronarian necontrolați (DZ, hipercolesterolemie, fumat).

Restenozarea post-APTL impune în 30-50% din cazuri reintervenție (o nouă APTL sau pontaj aorto-coronarian).

Mecanismele restenozării:
- hiperplazie neointimală;
- remodelare vasculară;
- recul elastic vascular;
- tromboză.

Scanned with OKEN Scanner

Profilaxia restenozării:

- endoprotezele reduc tendința la remodelare și împiedică reculul elastic, scăzînd cu 50% necesitatea reintervenției (vezi mai jos);
- anticoagulantele și antiagregantele reduc tendința la tromboză;
- iradierea intracoronariană vizează hiperplazia neointimală blocînd migrarea și înmulțirea CMN și multiplicarea celulelor adventiceale, ceea ce frînează fibroza; se folosesc sisteme iradiante (radiații β) pe cateter sau încorporate în endoproteză.

2.1.2. APTL combinată cu endoprotezare (stent)

Ideea a fost sugerată pentru arterele periferice încă din 1912 de către Alexis Carrel și materializată în 1987 de Sigwart. Pentru prevenirea restenozării, se instalează, prin plasarea pe cateter, proteze endovasculare autoexpandabile (Sigwart) sau expandabile pe balonaș (Palmaz-Schatz).

Indicații:

1) ocluzie coronariană acută post-APTL (pe disecție);
2) tratamentul stenozei primare (inclusiv stenoze ostiale sau ale coronarei principale stîngi);
3) prevenirea stenozei secundare post-APTL;
4) IMA (în caz de afectare a coronarelor mari).

Complicații:

1º trombozare acută (IMA);
2º trombozare subacută;
3º restenozare intrastent sau la distanță de acesta.

Dezavantaj: necesită tratament anticoagulant toată viața.

Noi tipuri:

- endoprotezarea temporară se folosește pentru rezolvarea disecției acute post-APTL; proteza se "deschide" (prin scurtare), lipind faldul intimal de perete, apoi se "închide" și se retrage;
- endoproteza biodegradabilă ar preveni complicațiile date de relativa rigiditate a stent-ului: stenozare, anevrism, perforație;
- endoprotezele metalice acoperite cu polimeri ar scădea tendința la tromboză și proliferare celulară; în plus, pot fi impregnate cu antitrombotice sau inhibitori ai proliferării intimale (oligonucleotide contra proteinelor proliferării).

2.1.3. Retunelizarea cu laser constă în pulverizarea plăcii de aterom sau/și trombusului coronarian cu ajutorul unui laser cu argon trecut prin fibroscop; risc: perforația coronarei; laserul pulsat cu colorant (Gregory) emite sursa de energie laser simultan cu o substanță de contrast care servește drept ghid optic, protejînd peretele (energia laser este absorbită preferențial de tromb).

2.1.4. Retunelizarea prin aterectomie cu rotablator folosește un cateter cu vîrful în formă de olivă rotativă (> 100.000 turații/minut) acoperită cu o pulbere abrazivă care realezează lumenul vascular; echografia endocoronariană și angioscopia endocoronariană servesc la alegerea procedeului optim.

2.1.5. Retunelizarea direcțională cu aterocath folosește un cateter cu vîrful în formă de canoe, deschiderea canoei fiind prevăzută cu o lamă rotativă care taie felii din materialul ateromatos, împingîndu-l într-un rezervor distal (sistemul exclude lezarea peretelui).

2.1.6. Angioplastia termică cu microunde (Walinski) constituie un procedeu mult mai simplu și mai ieftin, microundele fiind transmise printr-un cateter-balon clasic.

2.1.7. Angioplastia cu ultrasunete (Siegel) emite cu o frecvență ridicată (20-50 kHz) vibrații mecanice care, prin fenomenul de cavitație, distrug trombusul și calcificările, fără a leza intima.

N.B. Trecerea atraumatică se poate realiza cu un sistem de ghidaj rotativ lent (cateter metalic prevăzut la vîrf cu o mică olivă metalică ce se rotește lent, căutînd trecerea prin orificiul stenozei adesea plasat excentric).

2.2. Revascularizarea chirurgicală

Primele încercări de a soluționa chirurgical insuficiența coronariană au fost efectuate de Toma Ionescu în 1916, prin simpatectomie cervico-toracică internă și Vieneberg prin implantarea intramiocardică a mamarei interne. În prezent se folosesc:

2.2.1. Pontajul aorto-coronarian cu grefon venos (safena internă) sau arterial (mamara internă, coronara gastrică sau epiploica) = *CABG (coronary artery by-pass grafting)* plasat între aortă și coronara afectată – metodă introdusă de Favaloro în 1967 (astăzi: peste 200.000/an în SUA).

Avantajele grefonului arterial față de cel venos:

- rezistă mai bine la regimul presional de tip arterial (nu dezvoltă hiperplazie intimală ca safena);
- dezvoltă rar leziuni ateromatoase.

Dezavantaj: necesită cardioplegie și circulație extracorporeală (CEC) cu by-pass cardio-pulmonar, deci dotări costisitoare.

Indicații (adaptat după Loop, 1994):

- neinvazive: angor invalidant și/sau semne de ischemie severă la testele de efort sau ECG de repaus;
- coronarografice:
  - stenoză ≥ 50% a trunchiului arterei coronare stîngi;
  - stenoză proximală ≥ 70% a descendentei stîngi;
  - boală trivasculară ≥ 50%;
  - stenoză multivasculară ≥ 50% + afectarea funcției VS.

N.B. Reducerea FEj la 30-40% constituie o indicație independentă.

Contraindicații:

- formele fără angină;
- insuficiență cardiacă avansată, cu FEj < 30%;
- coronare la care grefa nu este posibilă (leziuni stenozante supraetajate, leziuni predominant distale sau prea întinse);
- vîrsta peste 75 de ani sau contraindicații generale.

Rezultate:

- mortalitate perioperatorie la pontaj ≈ 2,4% (la echipe antrenate), mai mare în caz de disfuncție VS, vîrstă > 65 de ani, localizare pe coronara stîngă;

Scanned with OKEN Scanner

- absența angorului postoperator = 95%;
- supraviețuire la 5 ani = 90%.

Complicații – apar prin reocluzie (tromboză precoce sau ateromatoza grefonului) sau leziuni pe alte coronare:

- IMA perioperator = 2,5-5%;
- angor recurent = 2-4%/an.

2.2.2. **Simpatectomia cervicală toracoscopică** (Claes & Göthberg, 1991, dar impusă de Wetterwick et al., 1993) reiterează intervenția lui Toma Ionescu pornind de la efectele anesteziei epidurale toracice.

Procedeu: toracoscopie + electrocoagularea ganglionilor simpatici.

Indicații:

- pacienți cu angor invalidant și care nu pot suporta intervenția chirurgicală (boli severe extracardiace) și nici angioplastia (anatomie coronariană defavorabilă);
- grafting imposibil.

Efecte:

- reducerea numărului atacurilor anginoase și a consumului de nitroglicerină (uneori chiar dispariția durerii);
- reducerea FV de repaus și creșterea capacității de efort maxim cu cca 15%.

N.B. În afara efectului pur analgetic, ar bloca și α-receptorii cu rol vasoconstrictor, deci ar avea și un efect antiischemic propriu-zis.

B. ANGINA PECTORALĂ INSTABILĂ

SINONIME: angină de preinfarct, sindrom intermediar.

IMPORTANȚĂ: în ciuda unui tratament convențional corect, 10% dintre cazuri evoluează în 30 de zile spre IMA sau deces.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumția diagnostică

1.1.1. **Fondul pe care survine** – același ca la angorul stabil.

1.1.2. **Formele clinice**

- angor de novo (sub 1 lună de la apariția primei crize);
- angor de repaus (poate trezi bolnavul din somn);
- angor crescendo (progresiv) – creșterea frecvenței, intensității și duratei crizei (15-30'), concomitent cu reducerea pragului anginos;
- reapariția angorului după o perioadă de remisiune la un vechi anginos, postinfarct, post-by-pass sau post-APTL;
- angor vasospastic Prinzmetal (după unii autori), pe care, datorită particularităților, îl vom trata totuși separat.

1.1.3. **Particularitățile clinice**

- lipsa de legătură cu factorii agravanți ai insuficienței coronariene: anemie, tireotoxicoză, infecții, aritmii;
- nitroglicerina are efect temporar și incomplet.

1.1.4. **Particularitățile ECG**

- aspectele ECG sunt identice cu cele întîlnite în angorul stabil, dar foarte mobile;
- monitorizarea Holter evidențiază numeroase episoade ischemice silențioase.

1.2. Confirmarea imagistică

1.2.1. **Coronarografia** evidențiază:

- stenozare (peste 50% din lumen);
- trombozări (25-60% din cazuri);
- ulcerații;
- rupturi de placă.

1.2.2. **Coronaroscopia percutană** vizualizează

- trombusul proaspăt;
- plăcile ateromatoase ulcerate.

TRATAMENT

Seamănă în bună măsură cu tratamentul infarctului:

1) spitalizare obligatorie + repaus la pat (existînd risc de IMA și moarte subită);

2) psihoterapie + sedare;

3) îndepărtarea factorilor agravanți, care cresc necesarul de O_2 miocardic (eficientă în 10-15% din cazuri):

- febră
- infecții
- tireotoxicoză
- anemie (transfuzii!)
- boli pulmonare generatoare de hipoxie
- tahiaritmii sau bradiaritmii severe
- tulburări digestive cu mari pierderi lichidiene;

4) oxigenoterapie (de preferință O_2 100% în cursul crizei dureroase);

5) monitorizare:

- *clinică:* insuficiența cardiacă ← inhibitori ECA
- *ECG:* aritmii – EsV, TPV, FbV ← ECV
- *enzimatică:* TGO, CPK-MB, troponină – pentru surprinderea apariției IMA;

6) medicație convențională:

- NITROGLICERINĂ perfuzie i.v. cu debit de 10-40 μg/minut = 2-5 mg/h pentru a reduce TAs cu 10% (dar nu < 110 mm Hg); în caz de hTA se ridică piciorul patului (poziție Trendelenburg), iar în caz de tahicardie reflexă se asociază β-blocante:

Scanned with OKEN Scanner

- ° PROPRANOLOL 240 mg/zi (sau alt betablocant în doze echivalente): ATENOLOL, METOPROLOL
- ° NICORANDIL 20 mg × 2/zi
- ° XILINĂ 100 mg în bolus i.v., apoi perfuzie cu 2-3 mg/minut (mx. 2000 mg/zi)
- ° STREPTOKINAZĂ (în cazul vizualizării trombusului)
- ° HEPARINĂ 100 mg/6h + ACENOCUMAROL 6-8 mg/zi (se suspendă heparina cînd IQ = 25-35%, continuînd cu Acenocumarol timp de 6 luni);

7) **tratamentul antiagregant plachetar** se face cu ASPIRINĂ (75-250 mg/zi) sau preparate injectabile (ABCIXIMAB, EFTIBATIDĂ, LAMIFIBAN, TIROFIBAN) care au efect prompt (*v. Tratamentul IMA*).

8) **proceduri de excepţie** (în caz de eşec):
- contrapulsaţie aortică (este foarte eficientă ca tratament de aşteptare)
- APTL (eficienţă imediată = 90%, dar restenozare la 6 luni în 28% din cazuri)
- pontaj aorto-coronarian de urgenţă.

N.B.: a) durata medie a supravieţuirii nu diferă notabil după procedurile chirurgicale comparativ cu tratamentul medical convenţional, dar calitatea vieţii este incomparabilă!

b) factori de rău prognostic:
- lipsa ameliorării după 48h de terapie intensivă;
- modificări ECG persistente sau episoade de ischemie silenţioasă la supravegherea Holter.

C. ANGINA PRINZMETAL

DEFINIŢIE: formă specială de angină instabilă prin spasm coronarian care determină ischemie transmurală acută cu alterări ECG pasagere de tip infarctoid.

SINONIME: angor vasospastic, variant angina.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

1.1.1. Particularităţi clinice

- angor de repaus, spontan, intens şi prelungit (10-15'), survenind în primele ore ale dimineţii (eventual cu orar fix) ± crize la efort sau emoţii (de obicei capacitatea de efort este păstrată!);
- adesea aritmii de însoţire care pot determina sincope (asocierea angor de repaus + sincopă este foarte sugestivă pentru angina Prinzmetal!);
- se poate asocia cu aritmii ventriculare severe, moarte subită (5-10% din cazuri) sau evoluţie spre IMA (20%);
- adesea factorii de risc sunt nesemnificativi;
- fenomene vasospastice extracoronariene adesea asociate: migrene, fenomene Raynaud;
- nitroglicerina este adeseori eficientă.

1.1.2. Particularităţi ECG

- alterări de tip infarctoid (supradenivelare ST ± undă Q de necroză ± tulburări de repolarizare) ce apar şi dispar odată cu durerea;
- monitorizarea Holter relevă episoade silenţioase de leziune subepicardică (supradenivelări ST);
- ECG de efort:
  - supradenivelări ST tipice în 1/3 din cazuri
  - subdenivelări ST semnificative în 1/3 din cazuri (ateroscleroză coronariană asociată)
  - normal în 1/3 din cazuri.

1.2. Confirmarea diagnosticului

Se realizează prin reproducerea crizei şi alterărilor ECG la ***testul cu ergonovină*** (1 f = 0,20 mg) care declanşează spasm coronarian. Testul se efectuează prudent, în doze progresive (0,05 mg în 3' cu pauză 10' → 0,10 mg → 0,15 mg → etc. → mx. 0,40 mg) şi sub monitorizare ECG, avînd la îndemînă nitroglicerină pentru a cupa criza (prin injectare i.v. sau intracoronariană).

Efecte:
- pozitive:
  - durere anginoasă
  - supradenivelare ST ± undă Q de necroză
  - reducerea coronarografică a diametrului coronarian cu minimum 30%, ceea ce atestă spasmul coronarian (*Golden Standard*);
- fals pozitive: dureri toracice fără modificări ECG şi coronarografice.

N.B. Coronarografia poate atesta, în afară de coronarospasm, leziuni stenotice organice; stenoza critică impune terapie de revascularizare.

TRATAMENT

Corect tratat, angorul vasospastic are prognostic excelent; în caz contrar, există risc de IMA şi moarte subită.

1. SEVRAJUL TABAGIC

Majoritatea pacienţilor fiind fumători, sevrajul *imediat, total şi definitiv* constituie măsura terapeutică fundamentală şi care poate permite reducerea progresivă pînă la suspendare a medicaţiei (în 12 luni).

2. TRATAMENTUL MEDICAL

Coincide cu al angorului stabil, cu următoarele precizări:

Scanned with OKEN Scanner

- ❑ calciumblocantele (toate!) sunt extrem de eficiente în angorul vasospastic, de preferință în doza maximă tolerată; asocierea cu nitrații este benefică, mecanismul de acțiune fiind diferit; se pot asocia și două calciumblocante din subclase diferite (dihidropiridine + verapamil sau diltiazem). *Atenție!* întreruperea bruscă poate da rebound la nifedipină și verapamil, dar nu și la diltiazem! administrarea de durată a calciumblocantelor ameliorează prognosticul pe termen lung;
- ❑ eficiența nitraților în angorul vasospastic se explică exclusiv prin vasodilatația coronarelor spastice (deci prin activarea guanilat-ciclazei și creșterea GMPc, nu și prin reducerea consumului de O_2 miocardic); se asociază în cazurile în care calciumblocantele nu controlează simptomatologia;
- ❑ răspunsul la betablocante este variabil:
  - cazurile de angor Prinzmetal asociat cu leziuni coronariene beneficiază de tratament β-blocant
  - în celelalte cazuri, betablocajul neselectiv poate da coronaro-constricție α-mediată și agravarea crizelor!
- ❑ prazosinul (α_1-blocant selectiv) poate fi util.

N.B. a) Aspirina în doze mari poate crește frecvența crizelor vasospastice, deoarece inhibă sinteza PGI_2 (care este coronarodilatatoare), dar nu și în dozele antiagregante de 75-250 mg/zi; se justifică exclusiv în caz de asociere cu leziuni aterosclerotice obstructive;

b) APTL poate fi benefică în caz de leziuni obstructive proximale necalcificate univasculare asociate;

c) se va evita medicația vasoconstrictoare simpaticomimetică (inclusiv preparatele endonazale pentru rinoree) și ergotamina;

d) eficiența terapeutică se afirmă clinic, ECG-Holter și prin test cu ergonovină (efectuat sub tratament).

3. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Coronarografia este decisivă în cazurile care nu răspund la tratamentul medicamentos; la pacienții cu leziuni stenotice organice critice asociate, procedurile de revascularizare (APTL sau pontaj aorto-coronarian) pot soluționa cazul; cazurile cu coronare normale, fără aritmii ventriculare de însoțire a accesului anginos, au prognostic bun și necesită doar tratament medical.

D. ISCHEMIA SILENȚIOASĂ

Monitorizarea ECG ambulatorie (Holter), ca și testele de efort ergometric efectuate la coronarieni atestați sau la persoane asimptomatice, dar prezentînd cumul de factori de risc, depistează numeroase episoade de ischemie silențioasă (denivelări semnificative ale segmentului ST), corelabile cu o incidență semnificativ crescută a morții subite coronariene, IMA și anginei pectorale.

Ischemia silențioasă s-ar explica printr-o alterare a percepției durerii; în plus, cu cît nivelul endorfinelor post-efort ar fi mai ridicat, cu atît percepția durerii ar fi mai slabă.

Acești pacienți vor fi supuși unor verificări suplimentare, în funcție de vîrstă, gradul de solicitare ocupațională, durata și frecvența episoadelor ischemice și severitatea alterărilor ECG în criză:

- scintigrafie de efort;
- ventriculografie radionucleară;
- coronarografie (in extremis).

Tratamentul cronic cu betablocante, calciumblocante, nitrați, antiagregante plachetare ar reduce incidența IMA, precum și a morții subite.

In extremis, în caz de leziuni coronariene grave, se poate apela la APTL sau pontaj aorto-coronarian.

NOI STRATEGII DE TRATAMENT AL BOLII ISCHEMICE CRONICE A INIMII

1) Manipularea lipidelor sanguine
- scăderea LDL-C sanguin pentru a diminua intrarea acestuia în peretele arterial;
- creșterea HDL-C pentru a facilita trecerea colesterolului intraparietal spre torentul circulator care îl va transporta la ficat spre a fi eliminat.

2) Prevenirea oxidării LDL și a formării de celule spumoase cu agenți antioxidanți: vit. E, β-caroten, probucol.

3) Inhibarea monocitelor și macrofagelor cu:
- acizi grași Ω-3 care inhibă producerea de leucotrienă B_4 (agent chemotactic puternic cu rol de activare a monocitelor), favorizînd în schimb formarea de leucotrienă B_5 (cu slab potențial chemotactic); acești acizi inhibă și producția de TxA_2, interleukină 1 și factori activatori ai trombocitelor – toți favorizînd procesul aterosclerotic;
- inhibitori ai macrofagelor.

4) Inhibarea enzimei ACAT (acyl-CoA-acyl-transferaza) esențială sintezei LDL-C și absorbției sale la nivel intestinal.

5) Inhibarea proteinei de transfer a esterilor colesterolului (CETP) care favorizează transformarea HDL-C în LDL-C.

6) Blocarea proliferării și migrării CMN în zona intimală a peretelui arterial cu: inhibitori calcici, inhibitori ECA.

7) Stabilizarea plăcii ateromatoase prin creșterea rezistenței la rupere (scăderea lipidelor și macrofagelor și creșterea fibrelor de colagen).

8) Rezecție de ileon pentru a reduce absorbția de lipide și colesterol; administrarea intraprandială de ORLISTAT 1 cps = 120 mg/zi (blocant al lipazei intestinale) ar putea fi utilă.

Scanned with OKEN Scanner

21. INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

DEFINIŢIE: necroză miocardică zonală consecutivă unei ocluzii coronariene acute, de obicei prin tromboză pe o placă de aterom ulcerată ± spasm coronarian asociat (alte cauze: vasculită coronariană, coronarită ostială, spasm prelungit, anomalii congenitale, traumatisme).

IMPORTANŢĂ EPIDEMIOLOGICĂ:

- Marea Britanie: 70.000 de spitalizări/an, cu mortalitate 10% în faza acută + 10% în primul an;
- România: ateroscleroza afectează 66,6% din populaţia adultă, fiind responsabilă de 61% din mortalitatea generală (25% prin IMA);
- SUA: 750.000 de cazuri/an (din 7 milioane de cazuri de CICD); mortalitatea a scăzut de la 25-30% în anii '60 la 15-20% după introducerea UTIC în anii '70 şi sub 10% odată cu apariţia tehnicilor de revascularizare.

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Instabilitatea plăcii de aterom este consecinţa creşterii continutului lipidic şi reducerii capsulei fibroase în contextul unui lumen restant suficient de larg pentru a exista un flux sanguin care, în condiţiile transformării curgerii laminare în curgere turbionară, să determine efect de forfecare (traumă hemodinamică), cu ruperea plăcii şi activare plachetară, ceea ce iniţiază tromboza.

Viabilitatea miocardului infarctat este în funcţie de:

- *fluxul rezidual anterograd* – depinde de:
  - mărimea, viteza de dezvoltare şi stabilitatea (eventuală evoluţie spre retunelizare) trombusului ocluziv (obstrucţie completă sau incompletă)
  - severitatea coronarospasmului supraadăugat;
- *fluxul rezidual retrograd* – depinde de fluxul în colaterale (proporţional cu vechimea stenozării preinfarct).

Cordul care a suferit un infarct important este supus unor modificări de formă – *remodelare ventriculară* – proces care afectează atît miocardul infarctat, cît şi miocardul sănătos. Miocardul infarctat (necrozat) este akinetic, zona periferică (de leziune) este hipokinetică, în timp ce miocardul restant este hiperkinetic – fenomen compensator (pentru restabilirea volumului sistolic ejectat) provocat atît de hipercatecolaminemia de reacţie, cît şi de creşterea VTD (datorată akineziei zonei infarctate, deci prin mecanism Starling). Ulterior, zona akinetică devine diskinetică

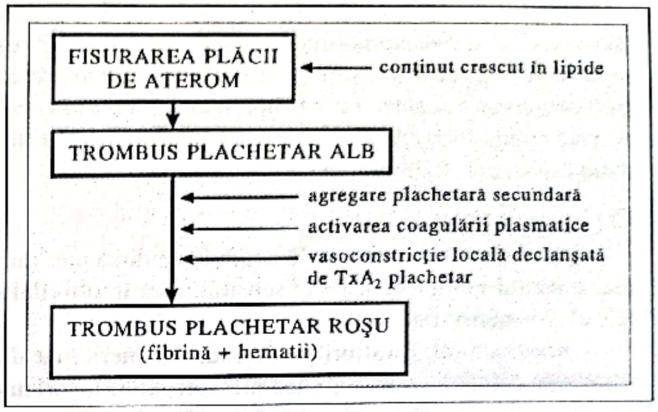


Figura 21.1
Patogenia ocluziei coronariene trombotice

prin subţierea peretelui cu scăderea FEj, miocardul restant rămînînd hiperkinetic – fenomen care se estompează odată cu cicatrizarea; în cazul în care creşterea VTD persistă, se dezvoltă o hipertrofie regională compensatorie. Segmentul infarctat, în afara cicatrizării fără dilatare, poate suferi uneori fie o dilatare acută cu formare de anevrism acut care se poate rupe, fie o dilatare lentă cu constituirea unui anevrism ventricular cronic.

Dacă mecanismele compensatorii (hipercontractilitatea şi hipertrofia) nu sunt suficiente pentru a restabili debitul cardiac – fenomen ce apare la o masă a miocardului akinetic peste 25% sau la afectarea unor teritorii speciale pentru funcţionalitate (ex.: pilierii → regurgitare) – se dezvoltă **insuficienţă cardiacă** şi chiar **şoc cardiogen** (la necroză peste 40%).

Siderarea miocardică

Definiţie: disfuncţie mecanică temporară postischemică a ventriculului stîng care persistă după reperfuzie în ciuda absenţei leziunilor ireversibile (necrozei), dar şi a restaurării unui flux coronarian quasinormal; reprezintă o disproporţie între *fluxul uşor deprimat* şi *funcţia major deprimată* (flow-function mismatch).

Consecinţe clinice:

- instabilitate electrică;
- deficit hemodinamic (deficit inotrop);
- necesar crescut de oxigen.

Explicaţie patogenică: restabilirea fluxului coronarian conduce la supraîncărcare paradoxală cu Ca^{2+} a miofibrilelor şi la creşterea producţiei de ROL, consecinţa fiind

Scanned with OKEN Scanner

scăderea sensibilității/responsivității miofilamentare; calciumblocanții ar avea un efect favorabil (printr-un mecanism neclar); alți factori: afectarea sintezei fosfaților macroergici, perfuzia regională heterogenă.

Hibernarea miocardică

Definiție: disfuncție postischemică a ventriculului stîng (hipokinezie, akinezie sau diskinezie) care poate ceda parțial sau total odată cu normalizarea raportului aport/necesar de O_2. Este de fapt un echilibru patologic precar care poate evolua fie spre necroză (prin menținerea insuficienței coronariene), fie spre normalizare (prin revascularizare), reprezentînd în același timp un *mecanism de autocruțare* (*self-preservation*) al unui cord "inteligent" (*"smart heart"*) pe principiul "little blood - little work" = "puțin plătești - puțin muncesc" (Rahimtoole, 1995).

Explicație patogenică

Generarea forței contractile depinde de două mecanisme: tranzitul ionilor de Ca^{2+} și sensibilitatea miofibrilelor la Ca^{2+} (responsivitatea).

Ultrastructural, miofibrilele se reduc numeric, iar detritusurile celulare cresc acțiunea macrofagelor, favorizînd fibroza.

Destinul miocardului hibernant este moartea celulară (pe care nitriții și calcium-blocanții o pot întîrzia, dar nu și împiedica), de aceea revascularizația invazivă (angioplastie sau by-pass) trebuie efectuată cît mai devreme. După revascularizație, miocardul își poate reveni imediat sau rămîne siderat pentru o vreme (a nu se confunda cu restenozarea).

În concluzie, *hibernarea pe termen scurt este un mecanism de autoprotecție și de resetare la minimum (down-regulation)* ca reacție la reducerea fluxului sanguin coronarian. Funcția VS este alterată la efort, dar și la repaus, însă reversibilă la revascularizație (miocard viabil).

Practic, se pun două probleme:

1) Detectarea rezervei contractile

- ventriculografia de contrast, ventriculografia radionucleară și/sau Echo-2D detectează zonele akinetice, hipokinetice și diskinetice;
- Echo-2D + perfuzia cu Dobutamină în doze mici (low-dosis) care crește motilitatea și îngroașă sistolic zonele viabile (nu și pe cele necrozate sau cicatrizate) apreciază șansa de ameliorare post-revascularizație; *inconveniente*: stimularea inotropă crește necesarul de O_2 (agravează ischemia), iar reducerea densității β-receptorilor limitează răspunsul micardic (posibilă subevaluare).

2) Detectarea viabilității miocardice

- scintigrafia miocardică cu radiotrasori (Tl^{201}, Rb^{82}, Tc^{99m} Sestamibi) – rezultatul depinde de capacitatea miocardului viabil de a capta radiotrasorul, deci de prezența și densitatea celulelor viabile, precum și de penetranța radiotrasorului în țesutul miocardic (limitată de tulburările de flux care pot duce la subestimare în caz de flux redus);
- administrarea de F-18-dezoxiglucoză – reținerea substanței de către zona acidotică (prin glicoliză anaerobă) dar viabilă poate fi vizualizată prin:
  - PET (positronemissiontomography)
  - SPECT (single photon emission computerized tomography)

  dezavantaj: costul ridicat al aparaturii necesare.

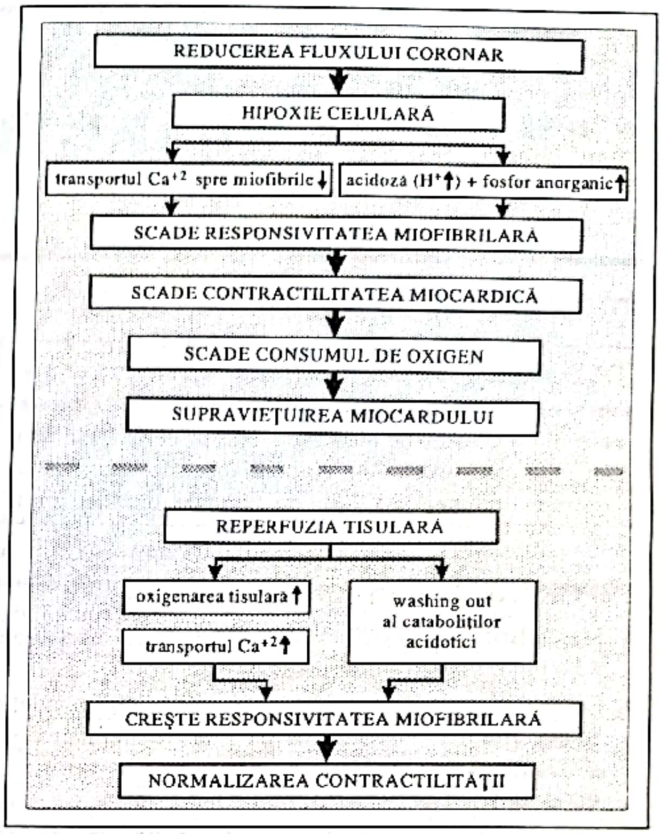


Figura 21.2
Miocardul hibernant

Precondiționarea ischemică

Episoadele scurte și reversibile de ischemie urmate de reperfuzie cresc șansa supraviețuirii în cazul unei ischemii ulterioare de durată mai lungă (comparativ cu situația în care aceasta survine pe un miocard fără fenomene ischemice anterioare).

Efectul protectiv întîrzie efectele ischemice letale fără a anula moartea celulară (dacă nu se intervine în timp util, mărimea zonei infarctate va fi aceeași ca și în cazul absenței precondiționării!).

Deși miocardul precondiționat este siderat, acest fenomen nu este întotdeauna necesar și suficient pentru a induce precondiționarea.

Consecințe (în cursul episodului ischemic precondiționat):

- scade incidența aritmiilor;
- afectarea contractilității este mai redusă.

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

1.1.1. Fondul pe care survine

- factorii de risc aterosclerotic (*v. Angina stabilă*);
- precesiune eventuală cu angor instabil (15-45%) = angor de preinfarct (în caz contrar = IMA inaugural).

1.1.2. Factorii precipitanţi

- efort fizic (30% din cazuri);
- stres (20% din cazuri);
- în 50% din cazuri survine în repaus (sau chiar în somn).

1.1.3. Triada clinică

1) **durere anginoasă** (poate lipsi la vîrstnici, diabetici, pacienţi operaţi) rapid instalată, de intensitate atroce (determinînd anxietate), iradiind în tot toracele, cu durată lungă (peste 30') şi rezistentă la repaus şi nitroglicerină;

2) **hTA** precoce şi tranzitorie, cu bradicardie (= hipervagotonie) sau progresivă, putînd merge pînă la şoc cu semne de hipoperfuzie tisulară (extremităţi reci, tahicardie şi tahipnee);

3) **hipertermie** de resorbţie (→ 38ºC) tardivă (la 24-48h), constantă (mx. la 3-4 zile) şi durînd în medie 7 zile (prezenţa hipertermiei este indice de severitate!);

± *simptome hipervagotonice* de însoţire a crizei dureroase: slăbiciune, ameţeli, transpiraţii reci, greaţă, vărsături, sughiţ;

± *modificări cardiace obiective:* frecătură pericardică pasageră (pericardită epistenocardică), galop, aritmii.

1.2. Confirmarea diagnosticului

1.2.1. Semnele ECG permit:

1º confirmarea existenţei infarctului (semne directe):

- unda Q patologică (> 20 ms; Q/R > 1/4)
- supradenivelarea segmentului ST
- unda T negativă

2º afirmarea stadiului evolutiv:

- supraacut → unda T gigantă
- acut → supradenivelarea ST care înglobează şi unda T = marea undă monofazică Pardée
- subacut → asocierea celor 3 semne directe
- cronic → persistenţa undei Q sau/şi a negativării undei T

3º stabilirea sediului (în funcţie de derivaţiile în care sunt prezente semnele directe):

- *infarcte simple:*
  - antero-lateral înalt: D_1-(D_2)-aVL
  - antero-septal: V_1-V_3
  - antero-lateral: V_4-V_6
  - posterior (afectînd coronara dreaptă): (D_2)-D_3-aVF
- *infarcte combinate:*
  - antero-apical: V_3-V_5
  - antero-posterior (septal profund = IMA în "H"): D_3-aVF + V_1-V_3
  - antero-lateral întins (afectînd coronara stîngă şi circumflexa): aVL-D_1-(D_2) + V_1-V_3 + V_4-V_6
- *infarctul subendocardic* (non Q) prezintă expresie ECG doar în 50% din cazuri:
  - supradenivelare ST în aVR
  - subdenivelare ST + negativarea undei T în derivaţiile anterioare sau/şi posterioare
- *infarctul ventriculului drept* (VD avînd masa mult mai mică faţă de VS, infarctul în acest teritoriu este mai dificil de diagnosticat, în special în caz de coafectare):
  - supradenivelare ST în derivaţiile drepte: V_1, V_3R-V_6R ± V_2-V_3 (doar dacă *NU* coexistă şi un infarct inferior al VS, acesta anulînd vectografic alterările din V_2-V_3)
  - ± undă Q patologică (QS sau QR) în V_3R sau/şi V_4R
- *infarctul atrial* este sugerat de:
  - supra- sau subdenivelări ale segmentului PQ
  - alterări ale undei P
  - aritmii atriale: FlA, FbA, ritm nodal de substituire, pace-maker vagabond.

1.2.2. Semnele umorale

- **sindrom de miocardocitoliză** (semnificative sunt creşterile peste 2 × N):

Enzima	Normal	Creştere	Maxim	Revenire
CPK	< 50 UI	3-6 h	24 h	2-4 zile
TGO	< 20 UI	8-12 h	24-36 h	4-7 zile
LDH	< 250 UI	24-48 h	3-6 zile	8-14 zile
α-HBDH	< 300 uF	24-48 h	3-6 zile	8-14 zile

Tabelul 21.1
Variaţia nivelului enzimatic în IMA

N.B. a) denumirea de transaminază tinde a fi înlocuită cu cea de aminotransferază;

b) **troponinele** cu specificitate miocardică şi rol de inhibare a activităţii complexului actină-miozină permit confirmarea sau excluderea diagnosticului de IMA (inclusiv a microinfarctelor), avînd specificitate şi sensibilitate excelentă; pot fi de asemenea utilizate în aprecierea succesului reperfuziei miocardice şi în supravegherea postoperatorie în chirurgia cardiacă.

- **sindrom inflamator şi de stres:**
  - VSH creşte
  - fibrinogenul creşte
  - α_2-globulinele cresc
  - leucocitoză
  - hiperglicemie ± glicozurie
  - mioglobinemie
  - mioglobinurie (apreciază întinderea şi prognosticul IMA: peste 10 × N prezice mortalitate mare).

Scanned with OKEN Scanner

Caracterele markerului ideal

- cardiospecificitate absolută
- absența în mod normal din circulație
- rol clinic definit
- stabilitate la conservare
- ușor de măsurat
- preț de cost accesibil

(Collinson, 1998)

2. DIAGNOSTICUL ÎNTINDERII NECROZEI

2.1. Aprecierea clinică – gravitatea complicațiilor mecanice și electrice poate sugera întinderea necrozei.

2.2. Aprecierea ECG: corespondența anatomo-electrică este relativă; suma supradenivelărilor ST la cartografiere (*mapping*) pare a se corela mai bine cu întinderea necrozei.

2.3. Nivelul miocardocitolizei

2.3.1. **CPK** și izoenzima MB-CPK (mai specifică pentru miocard) sunt eliberate prompt după debut și proporțional cu masa necrozei. Centrul necrozelor masive nu eliberează însă enzime, în timp ce reperfuzia crește eliberarea acestora, ambele situații constituind surse de eroare; în plus, factorii extracardiaci (ex.: traumatisme musculare) cresc CPK (dar nu și MB-CPK); evaluarea curbei enzimatice este mai precisă decît a unei secvențe.

2.3.2. **LDH** este utilă în cazurile evaluate tardiv (LDH_1 avînd și specificitate pentru miocard).

2.3.3. **TGO** nu are specificitate, dar are sensibilitate apropiată de CPK și LDH, dinamica sa fiind intermediară.

2.3.4. **Mioglobina** crește precoce (la 3h), fiind markerul de elecție al debutului necrozei; atinge maximul la 3-18h și revine la normal după 2-3 zile; foarte sensibilă, deși nespecifică, eliberarea sa fiind intermitentă (fenomen "staccato"), mai utilă ar fi urmărirea curbei; valorile peste 10 × N se corelează cu mortalitate crescută.

2.3.5. **Troponinele** (cTnT și cTnI) sunt eliberate la cîteva ore post-IMA, ating maximul la 12-24h și persistă detectabile timp de cca 7 zile (cTnI), respectiv 14 zile (cTnT); troponina T are specificitate absolută și sensibilitate maximă (100%) pentru IMA (inclusiv pentru micronecroze), nefiind influențată de miocitoliza din efortul fizic major sau ECV (precum CK-MB); permite cuantificarea necrozei și stratificarea prognostică a IMA, identificînd pacienții care vor răspunde la revascularizații (valorile peste 0,2 μg/l, deși sunt de rău prognostic, indică beneficiu net superior la revascularizație + heparinoterapie + Abciximab); constituie noul *GOLDEN STANDARD* diagnostic.

2.4. Aprecierea imagistică

2.4.1. Echografia permite identificarea zonelor miocardice hipokinetice, a disfuncției de pompă și a cauzelor acesteia (întinderea zonei hipo- sau akinetice, disfuncție de pilier cu insuficiență mitrală consecutivă, perforație de sept, formarea de anevrisme). Cuplată cu perfuzia cu Dobutamină în doze mici permite identificarea miocardului viabil, dar nefuncțional (siderat, hibernant).

2.4.2. Scintigrafia miocardică

- $Technetium^{99m}$–pirofosfat se fixează pe Ca^{2+} al zonei de necroză (dar acumularea în stern, ficat, splină face greu identificabile necrozele inferioare și transmurale); IMA = zonă "caldă", hiperfixantă;
- $Thalium^{201}$ și $Technetium^{99m}$–metil-izobutil-izonitril se distribuie în ariile perfuzate, zona "rece", afixantă fiind de necroză (valabil la 6h de la debut); ar putea evalua și miocardul siderat.

2.4.3. Imunscintigrafia miocardică folosește Ac monoclonali antimiozină marcați cu $Iridium^{111}$ care se fixează electric pe miocardul necrozat (util în special în IMA non-Q sau asociat cu BRS sau WPW – cînd ECG este dificil de interpretat).

2.4.4. Angiocardiografia (ventriculografia) radioizotopică evaluează foarte precis cinetica segmentară, volumele cardiace și FEj, servind ca metodă imagistică de referință (un nou *GOLDEN STANDARD*). Tehnică: injectarea inițială de pirofosfat duce la fixarea în totalitate a acestuia pe hematii; ulterior se injectează $Technetium^{99m}$ care se va fixa pe pirofosfatul de pe hematii (nu și în miocard!).

2.4.5. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) utilizează radiotrasori care realizează cu precizie fluxul coronarian; metoda este scumpă (necesitînd microciclotron), dar foarte precisă, servind ca standard altor metode.

2.4.6. RMN permite vizualizarea anatomiei cardiace și identificarea zonelor necrotice și siderate, precum și aprecierea gradului perfuziei reziduale. Deplasarea bolnavului din UTIC în laboratorul RMN nu se poate face însă decît după stabilizarea hemodinamică.

2.4.7. Coronarografia precizează sediul ocluziei, aria dependentă, precum și starea colateralelor, fiind metoda invazivă de referință.

3. DIAGNOSTICUL FUNCȚIONAL

- clinic, este utilă clasificarea Killip (*Tabelul 21.2*):

Cls.	Clinic	Mortalitate
I	fără tulburări funcționale ale VS	5%
II	IVS ușoară-moderată (PVSTD ≥ 12 mm Hg, tahicardie, galop, crepitante la baze)	15%
III	IVS severă (PVSTD ≥ 25 mm Hg, crepitante depășind 2/3 inf.) sau EPA	25-30%
IV	șoc cardiogen (hipoperfuzie tisulară, puls filiform, TAs < 90 mm Hg, oligurie, extremități reci și umede)	60-80%

Tabelul 21.2
Clasificarea Killip-Kimball a IMA

Scanned with OKEN Scanner

aceasta nu cuprinde însă insuficienţa circulatorie periferică fără stază pulmonară!

- hemodinamic:

Cls.	Clinic		Index cardiac	PCP	Mortalitate
	congestie pulm.	hipoperf. tisulară	l/min/m²	mm Hg	
I	–	–	> 2,2	< 18	2,2%
II	+	–	> 2,2	> 18	10,1%
III	–	+	< 2,2	< 18	22,4%
IV	+	+	< 2,2	> 18	55,5%

Tabelul 21.3
Clasificarea Killip-Forrester (clinico-hemodinamică)

- radiologic: ICT, stază pulmonară, anevrism;
- Echo: dimensiunile cavităţilor, FEjVS, contractilitate, diskinezii, trombi intraventriculari;
- Echo-Doppler: regurgitare mitrală;
- ventriculografie radioizotopică;
- ITS (intervalele de timp sistolic) permit calcularea neinvazivă (fonomecanografică) a FEj (acurateţe superioară echografiei!) → FEj < 0,30 semnifică gravitate;
- cateterism – parametrii hemodinamici (necesari în caz de şoc): PAD, PVD, PAP, PCP.

4. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

4.1. Complicaţiile precoce

4.1.1. Complicaţiile electrice (practic oricare!)

- bradiaritmii sau/şi blocuri:
  - bradicardie sinusală (hipervagotonică)
  - BSA
  - BAV (gr. I, II, III)
  - BIV (BRD, BRS, HBSA, HBSP)
  - oprire cardiacă;
- tahiaritmii şi extrasistolii supraventriculare:
  - tahicardie sinusală
  - extrasistolie supraventriculară
  - TPSV (5%)
  - FbA (10-15%)
  - FlA (2%)
  - ritm joncţional;
- aritmii ventriculare:
  - extrasistolie ventriculară
  - TPV (10-40%, mai gravă cînd apare tardiv)
  - FlV
  - FbV (5-20%)
  - ritm idioventricular accelerat: 60-110 b/min (10-20%).

N.B. Aritmiile care apar precoce, pe cord hemodinamic competent sau moderat afectat, au prognostic mult mai bun decît cele care apar tardiv, pe fond de disfuncţie severă. BAV din infarctele inferioare sunt de regulă suprahisiene, cu complexe QRS înguste şi FV convenabilă (40-50 b/min), de obicei reversibile, în timp ce BAV din infarctele anterioare sunt de regulă infrahisiene (cu ritmuri idioventriculare joase şi complexe QRS largi), adesea ireversibile şi de rău prognostic.

4.1.2. Complicaţiile mecanice

- IVS → EPA;
- şoc cardiogen;
- rupturi miocardice:
  - de pilier → insuficienţă mitrală acută
  - de sept → IVD acută prin DSV brusc instalat
  - de perete liber al VS → tamponadă cardiacă;
- anevrism acut;
- disfuncţie de pilier → insuficienţă mitrală acută.

4.1.3. Complicaţiile tromboembolice

- tromboze venoase → embolii pulmonare;
- tromboze intracardiace (20-40%) → embolii sistemice, sindrom de debit scăzut.

4.1.4. Pericardita epistenocardică (20-25%) – contraindică anticoagulantele cînd frecătura pericardică durează peste 3 zile, lichid peste 5 mm sau care tinde să crească.

4.1.5. Moartea subită prin:

- FbV;
- colaps;
- ruptură de perete;
- BAV total → oprire cardiacă;
- embolie pulmonară masivă.

4.2. Complicaţiile tardive

4.2.1. Pleuro-pericardita autoimună (sindromul post-infarct Dressler) – 10% din cazuri:

- clinic:
  - durere precordială accentuată de respiraţie
  - dispnee
  - febră cu caracter recurent
  - frecătură pleurală.
- radiologic: semne de revărsat pleuro-pericardic.

4.2.2. Anevrismul cronic al peretelui VS (10-15%) – aspect îngheţat subacut (ECG) + hipokinezie şi dilataţie ± tromboză intraanevrismală (echo); radiologic: bombare zonală a peretelui ± lizereu calcar.

4.2.3. Sindromul mînă-umăr Steinbrocker = anchiloză dureroasă a umărului stîng ± scleroză retractilă a aponevrozei palmare ± tulburări vasomotorii cu edem consecutiv; simptomele retrocedează spontan, dar recidivează frecvent.

4.2.4. Insuficienţa cardiacă progresivă

4.2.5. Angina post-infarct (de efort sau instabilă), dacă survine tardiv (după o perioadă de acalmie) este considerată "de novo").

4.2.6. Recurenţa IMA (5%) – apare mai frecvent în primele 4-6 săptămîni şi reprezintă o complicaţie redutabilă (exitus în 75% din cazuri); clinic: recidiva durerii, stare de şoc sau EPA.

4.2.7. Aritmiile

4.2.8. Moartea subită (FbV)

Scanned with OKEN Scanner

5. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

A. Alte insuficienţe coronariene acute:

- angorul instabil
  - durere anginoasă prelungită peste 15'
  - ST subdenivelat patologic ± undă T negativă (ca în IMA non-Q)
  - sindrom de citoliză absent (în IMA cresc peste 2 × N);
- angorul Prinzmetal
  - aspect ECG infarctoid dar pasager (dispare odată cu încetarea durerii)
  - durere de repaus cu orar fix şi durată scurtă
  - sindrom de citoliză absent.

B. Alte sindroame dureroase cardiovasculare:

- miopericardita acută
  - durere asemănătoare
  - frecătură pericardică
  - galop + tahicardie (în caz de miocardită), dar
  - supradenivelare ST mică, concordantă, concavă în sus;
- disecţia aortei toracice
  - durere transfixiantă asemănătoare, dar
  - aspect ECG normal (cînd sunt prinse coronarele, mimează IMA sau îl poate chiar provoca!)
  - puls inegal la cele două membre inferioare şi superioare
  - suflu diastolic de insuficienţă aortică acută (disecţia proximală)
  - TA: colaps tranzitoriu (cît progresează disecţia)
  - echo (transtoracică şi transesofagiană), CT, RMN
  - *atenţie!* contraindică tromboliza şi anticoagulantele (de aceea confuzia poate avea urmări grave)!

C. Sindroame dureroase toraco-pulmonare:

- embolia pulmonară
  - durere toracică, tahicardie, tahipnee, hTA, dar
  - context emboligen (TVP)
  - contrast între semnele de debit mic şi IVD
  - absenţa semnelor ECG de IMA
  - curba citolizei, scintigrafia şi în special angiografia tranşează diagnosticul;
- pneumotoraxul;
- pleurita acută;
- pneumonia;
- sindromul Tietze;
- zona zoster (în special înainte de apariţia erupţiei);

D. Sindroame dureroase ale abdomenului superior:

- hernia diafragmatică;
- abcesul subfrenic;
- ulcerul penetrant sau perforat;
- colica biliară;
- pancreatita acută;
- colica renală;
- infarctul mezenteric;
- infarctul splenic;
- porfiria acută.

PROFILAXIE

1. PROFILAXIA PRIMARĂ (a primului IMA)

- prevenirea aterosclerozei prin corecţia factorilor de risc; se va reduce LDL-C la valori sub 160 mg/dl (sub 130 mg/dl în cazul prezenţei a cel puţin 2 factori de risc şi sub 100 mg/dl la coronarienii atestaţi);
- tratamentul corect al anginei pectorale;
- corecţia promptă a factorilor precipitanţi extracardiaci:
  - hipoxia de cauză pulmonară sau anemică
  - policitemia
  - stările de hipercoagulabilitate;
- aplicarea la timp a măsurilor de revascularizaţie miocardică în cardiopatia ischemică.

2. PROFILAXIA SECUNDARĂ (a recidivei şi complicaţiilor IMA) – după *Braunwald* şi *Cecil*

OBIECTIVE:

1) prevenirea recurenţei IMA şi a morţii subite;
2) combaterea factorilor majori de risc corectabili (HTA, fumat, DZ, hiperlipidemie);
3) prevenirea complicaţiilor tardive tromboembolice (anticoagulante la persoanele cu risc: trombi intracavitari, TVP);
4) prevenirea complicaţiilor prin identificarea rapidă a factorilor precipitanţi şi rezolvarea acestora;
5) detecţia promptă a eventualei progresii a coronaropatiei (angor de novo postinfarct) şi iniţierea procesului de revascularizaţie.

Medicamente cu eficienţă probată:

- **Betablocantele** – tratament administrat cît mai precoce (primele 2-3 zile) şi continuat mn. 2 ani: METOPROLOL, TIMOLOL, PROPRANOLOL în doze eficiente;
- **Antiagregantele:**
  - ASPIRINA 100-250 mg/zi, iar în caz de contraindicaţii
  - TICLOPIDINA 250 mg × 2/zi; *mod de acţiune:* inhibă agregabilitatea plachetară, scade fibrinogenemia (deci vîscozitatea), creşte deformabilitatea eritrocitară; *efecte secundare:* neutropenie (reversibilă în 2-3 săptămîni – 1%), diaree (2%), rash (2%); *eficienţă maximă* în angorul instabil.
- **Anticoagulantele orale** – numai în caz de risc crescut:
  - tromboză intracavitară;
  - TVP;
  - FbA cronică;
  - cardiomegalie.
- **Inhibitorii ECA:**
  - pentru prevenirea remodelării defavorabile;
  - infarct întins (risc de anevrism) sau în anevrismele parietale atestate ale ventriculului stîng;
  - FEj < 40%;

Scanned with OKEN Scanner

– insuficiență cardiacă.
  ◦ CAPTOPRIL 50-100 mg/zi × mn. 1-2 ani;
  ◦ ENALAPRIL 10-20 mg/zi × mn. 1-2 ani.

- **Antiaritmicele** – pentru prevenirea aritmiilor fatale – AMIODARONA este unicul cu eficiență probată în prelungirea supraviețuirii.
- **Medicația antidislipidemiantă** – corecția dislipidemiei se va încerca inițial prin dietă, *obiectivul* fiind **reducerea LDL-C sub 100 mg/dl, a CT sub 180 mg/dl și a TG sub 180 mg/dl**, asociind la nevoie medicație (*v. Arteriopatia obliterantă aterosclerotică*):

  a) *Inhibitorii HMG-CoA-reductazei* sunt indicați preferențial în hipercolesterolemia pură (tip IIa) și în dislipoproteinemia mixtă cu predominanța hipercolesterolemiei (tip IIb).

  b) *Fibrații* au eficiență mai mare asupra trigliceridelor decît asupra colesterolului și de aceea sunt utilizați preferențial în hipertrigliceridemia pură (tip IV) sau dislipoproteinemii mixte cu predominanța hipertrigliceridemiei, avînd eficiență atestată și preț de cost mai mic.

  N.B. Corecția dislipoproteinemiei nu constituie o simplă cosmetizare biologică, ci are efecte benefice certe clinice (reducerea morbimortalității și ameliorarea calității vieții) și coronarografice (probate prin angiografie cantitativă): stabilizarea plăcii de aterom, prevenirea apariției de noi plăci aterosclerotice, stoparea progresiei și uneori chiar regresia/dispariția plăcii. Mortalitatea coronariană s-ar reduce cu 2% pentru fiecare scădere de 0,10 mg/dl a LDL-C, ca și pentru fiecare creștere de 0,10 mg/dl a HDL-C. Deși biochimic efectele sunt patente la 6 săptămîni, medicația se administrează minimum 2 ani, dar ar trebui continuată practic toată viața!

TRATAMENT

OBIECTIVE:

1) calmarea durerii și a anxietății;
2) prevenirea și combaterea complicațiilor cu potențial letal imediat: aritmii ventriculare maligne și insuficiența acută de pompă;
3) limitarea dimensiunilor zonei infarctizate;
4) repermeabilizarea coronariană a zonei infarctizate.

1. ETAPA PRESPITALICEASCĂ – este extrem de importantă, majoritatea deceselor producîndu-se în prima oră (66%)!

1.1. Condițiile eficienței

- informarea populației cu risc și a anturajului cu privire la simptomele IMA, pentru solicitarea promptă a serviciilor specializate;
- existența de UNITĂȚI MOBILE DE TERAPIE INTENSIVĂ CORONARIENI încadrate cu personal calificat și dotate cu:
  – monitor ECG
  – defibrilator
  – oxigen
  – posibilități de intubație traheală, aspirație și ventilație asistată
  – dispozitive de perfuzare
  ± sistem radiotelemetric de transmisie a ECG la spital.

N.B. Recent, s-au introdus în uz defibrilatoare externe automate, capabile de a identifica episoadele de FbV și de a debita 1-3 șocuri electrice de 300 W/s.

1.2. Măsurile aplicabile

	1) Durere suportabilă	
	NORAMINOFENAZONĂ (Algocalmin) 1 f = 1000 mg (2 ml) sau BARALGIN (Piafen) 1 f = 5 ml	
	2) Durere violentă sau eșec	
	PENTAZOCINĂ 30 mg i.v. sau	
	PETHIDINĂ 50-100 mg i.v. sau	de evitat în hTA fără stază pulmonară
	MORFINĂ 5-10 mg i.v.	
NITROGLICERINĂ 0,5 mg s.l. (ameliorează perfuzia și scade staza pulmonară), la nevoie în perfuzie (doar medicul decide)		
XILINĂ (dacă TA > 90 mm Hg și FV > 70/min) bolus i.v. de 1 mg/kgc urmat de perfuzie continuă 2-4 mg/min (sau bolus repetat 50 mg la 15')		
ATROPINĂ 0,5-1 mg i.v. în caz de bradiaritmie < 50/min (se evită Xilina) sau hTA		
APSAC i.v. lent (în 5') sau STREPTOKINAZĂ în perfuzie – în IMA atestat.		

Tabelul 21.4
Eșalonarea gesturilor în etapa prespitalicească a tratamentului IMA

1.2.1. Combaterea durerii cu antalgice + sedare prin administrare i.v. de MORFINĂ (sau PETHIDINĂ sau PENTAZOCINĂ sau NORAMINOFENAZONĂ) ± ATROPINĂ (dacă FV < 60/min sau/și există hTA – atropina combate efectele hipervagotoniei consecutive durerii: hTA, bradicardie, grețuri, vărsături).

N.B. NALOXONA este utilă în tratamentul depresiei respiratorii produsă de morfină (0,4 mg i.v.).

1.2.2. Oxigenoterapia (efect antianginos, antiaritmic și anxiolitic).

1.2.3. Prevenirea aritmiilor ventriculare prin administrare de XILINĂ (dacă TA este bună și FV > 70/min) 300 mg intradeltoidian sau (mai bine) 50 mg i.v. în bolus, urmat de perfuzie 2 mg/min.

1.2.4. Perfuzie (cateter pe vena bazilică) cu glucoză 5% (pentru menținerea venei).

1.2.5. Tromboliza precoce (STREPTOKINAZĂ) sub supervizare medicală este de mare eficiență (cîștigul mediu de timp ≈ 70').

Scanned with OKEN Scanner

1.2.6. Tratamentul complicaţiilor

- **dispneea** (EPA?) → FUROSEMID 20-40 mg i.v. + NTG 1 mg (2 cp) sublingual;
- **bradicardia + hTA** → ATROPINĂ 0,5-1 mg i.v.;
- **EsV cu risc** (peste 5/min, polimorfe sau în salve) → XILINĂ 50 mg i.v. în bolus, urmat de perfuzie 2 mg/min (în caz de abord venos dificil, se pot administra 300 mg intradeltoidian);
- **FbV** → resuscitare cardiacă (*v. Aritmiile*).

2. ETAPA SPITALICEASCĂ se face de preferinţă în UNITĂŢI DE TERAPIE INTENSIVĂ CARDIOLOGICĂ (UTIC) – optim: dotate cu staţie centrală de monitorizare.

2.1. Măsurile cu caracter general – în ordine:

2.1.1. Calmarea durerii şi anxietăţii, avînd în vedere şi faptul că durerea poate determina:

(1) hipersecreţie de catecolamine (generatoare de spasm coronarian, aritmii, tahicardie, creşterea MVO_2) şi

(2) vasoplegie (şoc).

Se pot administra:

- MORFINĂ 10 mg i.v., repetabil la 15-20' cîte 2-4 mg (mx. 30-40 mg/24h) – preferabilă la bolnavii hipertensivi, hipercatecolici, tahicardici; efectele secundare (hTA, depresie respiratorie, vărsături) se combat cu NALOXONĂ 0,1-0,2 mg i.v.;
- PETHIDINĂ (Mialgin) 20 mg i.v., solvind 1 ml în 4 ml SF şi injectînd repetat cîte 1 ml (4 mg);
- PENTAZOCINĂ (Fortral) 30 mg i.v. (preferabilă la bolnavii cu afecţiuni bronhopulmonare);
- DIAZEPAM 10 mg (ca anxiolitic) i.v. lent sau i.m. ± ATROPINĂ 0,5-1 mg i.v. pentru combaterea hipervagotoniei (greaţă, vărsături, bradicardie, hTA) sau METOCLOPRAMIDĂ (Reglan) 30 mg i.v. sau THIETILPERAZINĂ (Torecan) 1 f = 6,5 mg i.v.

N.B. Administrarea cu masca de O_2 70% + N_2O 30% are un excelent efect anxiolitic şi analgetic!

2.1.2. Prinderea unei vene, plasarea unui cateter i.v. şi montarea unei perfuzii de aşteptare cu glucoză 5% (SF la diabetici) sau soluţie polarizantă Sody-Pallares (glucoză 10% 1000 ml + KCl 80 mEq + insulină 20 UI) cu viză antiaritmică (tratament revenit în actualitate odată cu constatarea scăderii mortalităţii cu 28% – Apstein, 1997).

2.1.3. Combaterea aritmiilor ventriculare cu risc – EsV (peste 5/min, cuplate, cu fenomen R/T sau polimorfe) sau TPV (lambouri):

- XILINĂ 100-200 mg în bolus i.v., urmat de doza de întreţinere de 1-4 mg/min (mx. 2000 mg/zi).

Riscuri:

- depresie respiratorie → stop respirator (se combate cu Naloxonă);
- agitaţie psiho-motorie → confuzie → convulsii;
- deprimarea inotropismului, cronotropismului, dromotropismului.

Contraindicaţii:

- vîrstnici;
- insuficienţă hepatică;
- insuficienţă renală;
- bradicardie sinusală;
- blocuri (BAV sau BIV).

2.1.4. Oxigenoterapie pe sondă endonazală, cu O_2 umidifiat (trecere prin antispumant – etanol 50%), cu efect triplu: antianginos, antiaritmic şi anxiolitic; la anemici (Ht < 25%) se recomandă transfuzii de masă eritrocitară (cu prudenţă, pentru a nu induce insuficienţă ventriculară stîngă).

2.1.5. Limitarea activităţii fizice

A. În UTIC (primele 3-4 zile):

Etape: repaus absolut la pat 24-36h, urmat de mobilizare progresivă şi supravegheată (mişcări libere în pat → coborîre la marginea patului → aşezat în fotoliu cîte 2h).

Condiţie obligatorie: după dispariţia durerii şi în absenţa aritmiilor, insuficienţei cardiace sau altor complicaţii.

B. În Unitatea de coronarieni intermediară (următoarele 5-7 zile), sub monitorizare (încă mn. 2 zile): plimbări în jurul patului (în absenţa modificărilor FV şi TA) → la 10 zile se spală singur.

N.B. Efectul mobilizării precoce = previne PATOLOGIA IMOBILIZĂRII PRELUNGITE LA PAT:

- ➲ atelectazii → bronhopneumonii;
- ➲ escare;
- ➲ tromboze venoase profunde → embolii pulmonare;
- ➲ osteoporoză;
- ➲ hTA ortostatică;
- ➲ retenţie acută de urină;
- ➲ constipaţie;
- ➲ psihoză de inactivitate.

2.1.6. Dieta

a) în primele 24 de ore – lichidă (cîte 200 ml/4h):

- sucuri de fructe
- lapte
- ceai
- supe;

în caz de intoleranţă digestivă (greaţă, vărsături) se administrează glucoză 5% 1000 ml.

b) în săptămîna I:

- ouă moi
- piure de zarzavat
- piure de cartofi
- budinci
- orez fiert
- brînză de vaci
- fructe coapte;

c) în săptămîna II – dietă aproape normală, dar:

- reducerea sării, grăsimilor, dulciurilor
- hipocalorică la obezi (în rest – 25 cal/kgc/zi)

Scanned with OKEN Scanner

- excluderea alimentelor greu digerabile:
  - leguminoase, varză, ridichi
  - sosuri grele, rîndajuri
  - conserve, afumături, tocături (pîrjoale, mici etc.)
  - carne grasă și pește gras
  - ciocolată
- prînzuri mici și repetate.

Atenție! asigurarea tranzitului este extrem de importantă, efortul de defecație putînd fi fatal; se folosesc:
- MAGNEZIA USTA 5 g × 3/zi sau
- ULEI DE PARAFINĂ 30 ml/zi sau, în caz de eșec,
- clismă evacuatorie.

Secvența gesturilor

1. EXAMENUL CLINIC + ECG (mobilizare cît mai redusă)
2. REPAUS ABSOLUT LA PAT
3. ADMINISTRARE DE SEDATIVE + ANALGETICE + OXIGEN
4. MONTAREA MONITORULUI (ECG + TA + t°)
5. RECOLTAREA ANALIZELOR (enzime electroliți)
6. PERFUZIE DE AȘTEPTARE cu GLUCOZĂ ± XILINĂ

Condițiile eficienței tratamentului

1. **prompt** (cît mai precoce)
2. **complex** (măsuri medicamentoase și nemedicamentoase)
3. **energic**, uneori chiar agresiv (electroșoc, asistență circulatorie, intubație traheală + respirație asistată, electrostimulare, coronarografie, APTL etc.)
4. **secvențial** (prespitalicesc → UTIC → reabilitare intra- și postspitalicească)
5. **standardizat** (codificat pe etape), dar și individualizat
6. **anticipativ** (prevenind complicațiile)

2.2. Tratamentul de limitare a dimensiunilor infarctului

2.2.1. Anticoagulantele

Scopuri:

1° prevenirea extinderii trombozei coronariene;
2° prevenirea trombozei intracavitare (generatoare de embolii sistemice);
3° prevenirea TVP (generatoare de embolii pulmonare);
4° adjuvant al tratamentului de dezobstrucție (tromboliză, APTL), obligatoriu după rt-PA.

2.2.1.1. Heparinoterapia

A) Heparina standard: HEPARINA SODICĂ – complex mucopolizaharidic de origine animală.

Mecanism de acțiune:
- cofactor al antitrombinei III căreia îi amplifică efectul de inactivare a factorilor coagulării – raport de eficiență anti-Xa/anti-IIa (anticoagulant/antitrombotic) = 1/1;
- efect antispastic.

Mod de administrare: 100 mg (10.000 UI) în bolus i.v., apoi perfuzie i.v. continuă cu 10 mg/h sau administrare intermitentă 50 mg/4h sau 100 mg/6h.

Monitorizarea eficienței biologice:
- teste curente (ieftine, dar nespecifice) care se vor menține la valori 2 × N:
  - timp de coagulare (Lee-White) sau
  - timp Howell (de recalcifiere a plasmei) sau
  - timp de trombină sau
  - timp de tromboplastină parțial activat (TTPA);
- teste speciale (specifice și sensibile, dar costisitoare) – rezervate cazurilor dubitabile:
  - test anti-factor IIa
  - test antifactor Xa.

Efecte adverse:
- hemoragii (supradozaj) – survin la persoane predispuse prin patologia asociată (mai ales la adm. intermitentă);
- trombocitopenie ± tromboze arteriale paradoxale (prin consum de antitrombină III);
- reacții alergice.

Precauții:
- evitarea administrării în caz de:
  - vîrstă peste 70 de ani (risc de AVC)
  - discrazii hemoragice (hemofilie, trombocitopenie)
  - hemoragii recente intracraniene (AVC, traumatisme cranio-cerebrale), medulare sau oculare
  - insuficiență hepatică sau renală severă
  - ulcer activ, TBC activă, EBSA
  - pericardită epistenocardică (risc de tamponadă)
  - manevre de resuscitare recente (masaj cardiac);
- numărătoarea trombocitelor înaintea inițierii terapiei, repetată apoi la 3 zile în prima săptămînă și săptămînal ulterior (sevraj în cazul scăderii cu peste 33%);
- reconsiderarea posologiei în cazul asocierii de medicamente care cresc riscul hemoragic (AINS, ticlopidină, antivitamine K, dextran).

Contraindicație absolută: alergia la heparină!

N.B. Sarcina nu reprezintă o contraindicație.

B) Heparinele fracționate (cu greutate moleculară mică) – utilizate inițial doar cu viză profilactică, tind a fi folosite din ce în ce mai mult în scop curativ în sindroamele coronariene acute (în special în angorul instabil și IMA non-Q), precum și asociat procedurilor de revascularizare (ar avea și efect stimulant pentru reendotelizare și antiproliferativ de prevenire a restenozării).

Particularități:
- efect predominant anticoagulant (afinitate mare pentru anti-Xa și modestă pentru anti-IIa);
- risc hemoragic inferior (efect slab antiagregant și anti-IIa);
- risc trombocitopenic minor;
- *NU* necesită monitorizarea coagulabilității!
- risc alergogen mai redus;
- eliminare renală foarte bună (nu se acumulează);
- administrare subcutanată eficientă (biodisponibilitate > 90%).

Scanned with OKEN Scanner

Preparate:

- NADROPARINĂ (Fraxiparină) 0,10 ml/10kgc în bolus i.v. (1 ml = 9500 U anti-Xa, 1 mg = 90 anti-Xa), apoi s.c. aceeaşi doză la fiecare 12h timp de 7 zile;
- ENOXAPARINĂ (Clexan, Lovenox) 1 mg/kgc/12h s.c. (1 ml = 100 mg);
- DALTEPARINĂ (Fragmine) 120 UI/kgc/12h s.c. timp de 7 zile (mx. 10.000 UI/zi);
- REVIPARINĂ (Clivarine) 7000 U anti-Xa în bolus i.v. (peak de activitate la 10"), apoi perfuzie i.v. cu 7000 U/24h, ulterior 1750 U/12h s.c. timp de 20 de zile; este utilizată în special asociată APTL.

N.B. Administrarea subcutanată se face de obicei în pliul abdominal lateral, cu un ac foarte subţire (∅ = 0,5 mm) introdus perpendicular.

2.2.1.2. Anticoagulantele orale

- ACENOCUMAROL (Trombostop) se suprapune iniţial, timp de 3 zile, peste heparinoterapie (pînă se epuizează rezervele de protrombină), doza iniţială fiind de 8 mg, după care se reduce treptat pînă la doza de întreţinere necesară pentru a menţine indicele Quick = 25-35%, respectiv INR = 2-3 (doza trebuie individualizată şi adaptată dinamic); alte anticoagulante orale nu sunt folosite la noi.

2.2.2. Antiagregantele

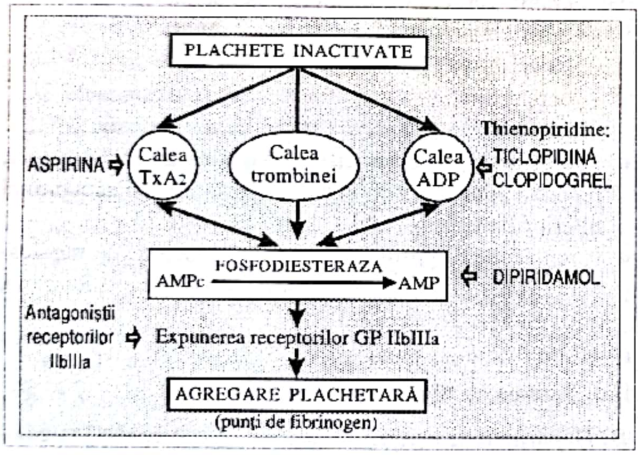


Figura 21.3
Punctele de impact ale medicaţiei antiagregante

2.2.2.1. Inhibitorii ciclooxigenaxei plachetare

- ACID ACETIL-SALICILIC (Aspirină) în doză antiagregantă (75-250 mg/zi) ar reduce semnificativ riscul reinfarctării şi al morţii subite, putînd fi administrat chiar din primele ore (are efect prompt), atît singur, cît mai ales asociat tromboliticului (streptokinazei) căruia i-ar creşte eficienţa; administrat postprandial, sub formă de comprimate efervescente, pulvis sau capsule enterosolubile, are toleranţă digestivă acceptabilă, iar raportul beneficiu/preţ de cost extrem de favorabil îl menţine în prim-plan atît ca profilaxie primară, cît şi secundară a IMA;
- TRIFLUSAL – analog sintetic al aspirinei – în doză de 300 mg/8h ar scădea de asemenea riscul recidivei, fiind recomandat în special în profilaxia secundară.

2.2.2.2. Inhibitorii căii ADP (thienopiridinele)

- TICLOPIDINĂ 250 mg × 2/zi.

  Dezavantaje:
  - preţ de cost ridicat;
  - administrare de 2 ori/zi (scade complianţa);
  - risc hematologic (neutropenie, trombocitopenie, mai rar aplazie) care impune control hematologic bilunar în primele 3 luni (sevrajul la timp este eficient).
- CLOPIDOGREL 75 mg/zi (doză unică jurnalieră); avantaj: toleranţă excelentă; eficienţa coronariană este similară cu cea a aspirinei.

Indicaţia de bază a thienopiridinelor este intoleranţa la aspirină. Asocierea cu aceasta ar creşte eficienţa (punct de impact diferit – *v. Figura 21.3*). Thienopiridinele nu sunt recomandabile în sindroamele coronariene acute deoarece ating vîrful de efect după cîteva zile; fiind mai bine tolerate digestiv, constituie o bună alternativă la aspirină în profilaxia accidentelor trombotice.

2.2.2.3. Anticoagulantele orale

- DIPIRIDAMOL – recomandat iniţial pentru efectul coronarodilatator, ulterior şi pentru cel antiagregant, utilizarea sa este limitată de dozele mari necesare (400 mg/zi!), incomode (1 tb = 25 mg) şi cu risc de furt coronarian (pe acest efect secundar se bazează însă utilizarea sa i.v. ca alternativă sau pentru sensibilizarea testelor de stres coronarian).

2.2.2.4. Antagoniştii receptorilor GP IIbIIIa

Arterele stenotice, transformînd prin obstacol curgerea laminară în curgere turbionară, provoacă o traumă hemodinamică (stres de forfecare) care activează receptorii GP IIbIIIa plachetari, declanşînd agregarea. Acţionînd asupra verigii finale (*Figura 21.3*), au eficienţă superioară aspirinei şi thienopiridinelor (care acţionează asupra unei unice căi). Receptorii de adeziune (integrinele) activaţi se pot lega de proteinele adezive (fibrinogen, fibronectină, vitronectină, factor von Willebrandt) – toate avînd un segment comun care se ataşează la receptorul glicoproteic (GP IIbIIIa), ceea ce îi privează de specificitate.

A) Anticorpii monoclonali anti-GP IIbIIIa

- Ac monoclonal murin
- ABCIXIMAB = Ac monoclonal himeric (fragment Fab murin + Ig umană)

  Avantaje:
  - efect ultrarapid (semiviaţă plasmatică de cîteva minute, dar persistent pe plachete timp de cîteva săptămîni);
  - blocaj definitiv (revenirea lentă se explică prin externalizarea de noi receptori şi formarea de noi plachete);
  - prin asociere cu trombliticele (cărora le-ar reduce doza necesară) ar scădea notabil riscul de sîngerare.

  Indicaţii:
  - IMA non-Q (în primele 12h);
  - angor instabil;
  - post-APTL.

  Contraindicaţii:
  - sîngerări active sau recente (sub 6 săptămîni);

Scanned with OKEN Scanner

- diateze hemoragice;
- AVC în ultimii 2 ani;
- trombocitopenie < 100.000/mm³;
- indice Quick scăzut sau tratament dicumarinic recent.

Mod de administrare: 0,25 mg/kgc i.v. în bolus unic urmat de perfuzie i.v. cu ritm de 10 μg/min timp de 24h.

Precauții (risc de sîngerare): manevre atraumatice + controlul trombocitelor.

B) Compușii peptidici – conținînd secvența aminoacidică RGD (arginină-glicină-asparagină), competiționează cu fibrinogenul pentru legarea de receptorii GP IIbIIIa.

° EFTIFIBATIDA (Integrilina) – heptapeptid din venin de șarpe – 45 μg/kgc în bolus i.v. urmat de perfuzie cu ritm de 0,5 μg/kgc/min; are debut rapid și semiviață scurtă; eficiența este maximă în cursul perfuziei.

C) Compușii peptido-mimetici

a) parenterali (acțiune rapidă și scurtă, specificitate înaltă):

° LAMIFIBAN

° TIROFIBAN

b) orali (au efect suficient de prompt – cîteva ore – pentru a fi folosiți ca medicație inițială în accidentele acute sau post-APTL, dar și în administrările de durată):

° XEMILOFIBAN (25 mg × 3/zi × mn. 30 de zile după episodul acut și dezobstruare)

° SIBRAFIBAN.

2.2.3. Coronarodilatatoarele

2.2.3.1. Nitrații

° NITROGLICERINA 15-25 mg (1 f = 5 mg) i.v., în perfuzie cu 250 ml glucoză 5% (deci 60-100 μg/ml), cu un debit de 10 μg/min, crescînd cu 5 μg/min la fiecare 5', astfel încît TAs să scadă cu 10% la normotensivi și cu 30% la hipertensivi (dar nu sub 90 mm Hg); prelungirea perfuziei continue peste 24h induce toleranță, necesitînd suplimentare sau trecerea (la 24-48h) pe preparate long-acting p.o. sau transdermice (ex.: ISDN 60-80 mg/zi).

2.2.3.2. Betablocantele – se administrează de la început.

Efecte scontate:
- reducerea dimensiunilor IMA;
- prevenirea aritmiilor;
- reducerea durerii.

Inconveniente:
- inotrop negativ;
- hTA;
- bradicardizant;
- BAV.

Condiții:
- FV > 60/min (absența bradicardiei);
- TAs > 120 mm Hg (absența hTA);
- absența dispneei, crepitantelor, galopului (absența IVS) și a tulburărilor de conducere a-v.

° PROPRANOLOL 10 mg i.v. (solvite în 80 ml glucoză sau SF) administrate în 10' și continuînd p.o. (în caz de toleranță) cu 20 mg/6h; în caz de efecte adverse (bradiaritmii, hTA, IVS) se recomandă GLUCAGON (5 mg din 10' în 10') + DOPAMINĂ 5-7 μg/min sau/și DOBUTAMINĂ.

° METOPROLOL 5 mg i.v. în ritm de 1 mg/min, repetabil la 5' (doza totală = 15 mg), iar apoi 50 mg/6h sau înlocuindu-l cu ATENOLOL (aceeași doză) sau TIMOLOL (10-20 mg × 2/zi) sau NADOLOL (40-80 mg × 2/zi).

N.B. a) în cazul în care nu există certitudinea stabilității hemodinamice, tratamentul p.o. se începe după 2-3 zile;

b) dacă există dubii asupra toleranței la β-blocante, s-ar putea testa toleranța cu un β-blocant cu efect ultrascurt (ESMOLOL i.v.).

2.2.3.3. Inhibitorii ECA

Efecte:
- previn disfuncția VS;
- reduc riscul anevrismului;
- ar scădea mortalitatea imediată și la distanță (≈ 20%).

Administrare: la 2-3 zile de la debut, începînd cu doze mici și apoi crescînd progresiv în raport cu toleranța, timp de mn. 1 an.

Condiții:
- TAs ≥ 100 mm Hg;
- absența IRA sau IRC.

° CAPTOPRIL 6,25 mg × 2/zi → 12,5 mg × 2/zi.

° ENALAPRIL 2,5 mg × 1/zi → 5 mg × 1/zi.

2.2.3.4. Calcium-blocantele: NIFEDIPINĂ RETARD, VERAPAMIL și DILTIAZEM nu au o eficiență certă; au fost totuși recomandate în caz de:

a) angor precoce postinfarct cu supradenivelări ST în criză;

b) episoade ischemice silențioase, cu supradenivelări ST.

2.2.4. Antiinflamatoarele

° HIALURONIDAZA ar facilita difuziunea O_2 spre țesuturi; nu s-a impus în uzul curent;

° CORTICOTERAPIA și AINS (Indometacin, Ibuprofen) au fost propuse în același scop, dar ar subția cicatricea; în plus, AINS ar favoriza spasmul coronarian.

2.3. Reperfuzia miocardului infarctizat

Restabilirea fluxului coronarian în teritoriul infarctizat se poate realiza prin 4 metode: tromboliză, APTL, laser, pontaj.

2.3.1. Tromboliza (80% din IMA au ca substrat tromboza)

Scopuri:

1° dezobstrucția;

2° prevenirea necrozei;

3° prezervarea funcției VS;

4° prevenirea mortalității imediate (prin aritmii) și tardive (prin insuficiență cardiacă).

Momentul ideal: primele 15' (nu mai apare necroza!); practic, aplicată în primele 2h, ar reduce necroza cu 50%, iar aplicată la 3-6h, ar reduce necroza doar cu 30%.

Contraindicații (pentru a evita accidentele hemoragice):
- TA > 200/100 mm Hg;

Scanned with OKEN Scanner

- AVC în istoric;
- retinopatie diabetică severă;
- sindroame hemoragice;
- bolnavi sub tratament anticoagulant cronic;
- sarcină;
- suspiciune de disecție de aortă;
- intervenții chirurgicale recente (ultima lună);
- masaj cardiac recent.

Limite:

- repermeabilizare completă doar în 55% din cazuri (parțială în 85%);
- reocluzia survine în 5-10% din cazuri;
- complicații hemoragice grave (AVC) în 0,5% din cazuri;
- acces limitat (40-70%).

Calitățile tromboliticului ideal

1. **prompt** (efect dezobstruant rapid – în 15-30')
2. **eficient** (dezobstrucție completă la toți pacienții)
3. **comod** (administrabil i.v. în bolus)
4. **specific** (pentru trombusul proaspăt format pe placă ateromatoasă ulcerată, fără efecte sistemice)
5. **persistent** (efect dezobstruant mn. 24h)
6. **fără efecte secundare** (antigenice, hemodinamice, toxice) sau **interferențe** (cu medicația din arsenalul de bază)
7. **ieftin** (raport beneficiu/preț favorabil)

(Tatu-Chițoiu 1997, White & van de Werf 1998 – simplificat)

° **STREPTOKINAZA BACTERIANĂ** (SK) necesită combinare cu plasminogenul (epuizarea acestuia îi limitează eficiența); aplicată inițial i.v. (Richter et al., 1960, Boucek & Murphy, 1960), a fost relansată prin aplicare intracoronariană sub control coronarografic (Chazov et al., 1976); astăzi este aplicată pe ambele căi; eficiența = 35-70% dezobstrucție.

Mod de administrare: 1.500.000 UI i.v. în 60'.

Dezavantaje:

- risc hemoragic major (afectează nu numai fibrina, ci și fibrinogenul circulant; PDF induc hipocoagulabilitate benefică pînă la un punct);
  antidot: EAC (acidul ε-amino-caproic) 5 g în bolus i.v., urmat de perfuzie cu 1 g/h pînă la obținerea hemostazei) + APRONITINĂ (antiplasminic);
- antigenitate crescută – nu se recomandă repetarea timp de 1 an (risc alergic!); în primele 5 zile după prima administrare nu este însă riscant;
- durată de acțiune lungă.

Avantaj: preț de cost accesibil.

° **UROKINAZA UMANĂ** (UK) nu este superioară streptokinazei și nu conferă avantaje suplimentare (este practic puțin utilizată).

Mod de administrare:

a) clasic: 4.000 UI/kgc în 10', apoi încă 4.000 UI/kgc perfuzate în 60';

b) recent: 1.000.000 UI în 10', apoi încă 2.000.000 UI în 110' (timp total de administrare = 120').

° **COMPLEXUL ACTIVATOR PLASMINOGEN-STREPTOKINAZĂ ANIZOLAT** (APSAC = anisolated plasminogen-SK activating complex) – preasociere SK + acil-plasminogen.

Avantaje:

- administrabil rapid în bolus (în etapa prespitalicească), deci nu necesită perfuzie;
- specificitate pentru fibrină superioară față de SK;
- eficiență precoce (dezobstrucție), ca tPA, dar și tardivă (împiedicînd reocluzia) ca SK (semiviața = 105'!).

Doza = 30 mg.

Dezavantaje:

- risc alergic (comparabil cu SK);
- preț de cost mult mai mare.

° **ACTIVATORUL TISULAR AL PLASMINOGENULUI** (tPA) – Actylise-Böhringer (Alteplase) – activatorul fiziologic al fibrinolizei este o glicoproteină prezentă în mici cantități în endoteliul vascular; practic este obținut prin recombinare genică (tPA recombinant).

Mod de administrare:

- *clasic:*
  - 60 mg/ora I, 20 mg/ora II, 20 mg/ora III (total = 100 mg) sau
  - 10 mg în bolus i.v., apoi 50 mg/ora I, 20 mg/ora II, 20 mg/ora III
- *accelerat:* 100 mg în 90'.

Avantaje:

- trombolitic specific fibrinei cheagului – activează plasminogenul în prezența fibrinei, fără a acționa (în doze terapeutice) asupra fibrinogenului circulant, deci riscul hemoragic este redus;
- neantigenic (avantaj față de SK);
- securitate crescută – semiviața = 4' (dispare din circulație după 20'), deci efectul este prompt și de scurtă durată, necesitînd însă administrare prelungită;
- eficiență comparabilă cu SK (70% dezobstrucție);
- sinteza prin inginerie genică permite furnizarea de mari cantități.

Dezavantaje:

- aritmii de reperfuzie (risc egal cu al celorlaltor trombolitice!), tranzitorii și reversibile (EsV, TPV, FbV) în primele 24h, provocate de ROL (radicali oxigenați liberi) care lizează fosfolipidele membranei celulare → intrarea masivă a Ca^{2+} în celule → contracții miofibrilare; pot fi prevenite prin administrarea de Ca-blocante + trimetazidină + acceptori de ROL (desferoxamină, alopurinol, catalază, superoxiddismutază);
- retrombozare posibilă (ca și după ceilalți agenți trombolitici, condițiile locale și generale favorizante fiind aceleași);
- preț de cost extrem de ridicat.

N.B. a) în caz de recidivă în primele 24h se recomandă încă o doză de 50 mg; recidiva după 24h ar necesita încă 100 mg (același protocol);

b) asocierea de ***glucoză + insulină + K+*** (tratament propus de Sodi Pallares, 1962) la tratamentul trombolitic ar reduce cu 66% mortalitatea spitalicească în IMA (Ap-

Scanned with OKEN Scanner

stein, 1998); *explicaţia:* în condiţii de ischemie, beta-oxidarea AGL deviază O_2 (deja insuficient) de la oxidarea glucozei (cu blocarea oxidării piruvatului în CO_2 + H_2O şi formarea de lactaţi), ceea ce privează miocardul de ATP, afectîndu-i contractilitatea şi crescîndu-i excitabilitatea, în timp ce administrarea de glucoză + insulină + K^+ (ca şi tratamentul cu trimetazidină) recomută oxigenul existent spre oxidarea glucozei (optimizează utilizarea oxigenului).

2.3.2. Angioplastia percutană transluminală

Asociată iniţial trombolizei intracoronariene (Meyer et al., 1982), ulterior a fost propusă ca tratament iniţial (Hartzler et al., 1983). Aplicată în primele 4-8h, ar preveni necroza.

Tehnică: se perforează zona obstruată cu vîrful cateterului (cheagul iniţial este foarte friabil şi se pulverizează neproducînd embolii), apoi se efectuează dilataţia cu balonaş (pentru remodelarea lumenului).

Indicaţii:

- ATS coronariană severă (ocluzii totale, boală bi- sau trivasculară, ocluzia trunchiului comun) – infarct întins, cu tendinţă la complicaţii hemodinamice severe (şoc);
- contraindicaţiile sau eşecul trombolizei (şoc, sîngerări, tulburări de coagulare, alergie la SK).

Riscuri:

- aritmii de reperfuzie;
- perforaţia arterei (pontaj aorto-coronarian de urgenţă).

Succes ≈ 80%; eficienţa APTL primară este superioară trombolizei şi mai sigură (risc hemoragic inferior).

2.3.3. Pontajul aorto-coronarian de urgenţă

Condiţie: se efectuează în primele 4h post-IMA.

Indicaţii:

- stenoză reziduală severă post-tromboliză sau post-APTL;
- accidentele APTL sau ale coronarografiei (perforaţia/ruptura coronarei);
- ocluzii severe: boală trivasculară, ocluzia trunchiului principal al coronarei stîngi.

Se poate combina cu APTL.

Risc operator:

- 2% în angina stabilă operată la rece;
- 3-5% în angorul instabil rezistent la tratamentul medicamentos (semiurgenţă);
- 6-10% în chirurgia de urgenţă (IMA sau disecţie acută de aortă).

N.B. a) asocierea de NICORANDIL 5 mg/12h i.v. ar fi benefică prin ameliorarea microcirculaţiei (Hiroshi, 1999);

b) tratamentul post-reperfuzie (pentru a preveni reocluzia) se face cu antiagregante şi antidislipidemiante.

2.3.4. Laserul cu argon

Aflată încă în stadiul de experiment clinic, metoda prezintă riscul perforaţiei.

2.4. Tratamentul complicaţiilor precoce

2.4.1. Tratamentul aritmiilor

2.4.1.1. Bradicardia sinusală complică 20-40% din cazurile de IMA; se tratează doar cînd este simptomatică (FV < 40/min + hTA), cu ATROPINĂ 0,3-0,5 mg i.v. la 5-10' (mx. 2 mg); în caz de eşec, se apelează la ESA.

2.4.1.2. Ritmul joncţional de substituire cu bradicardie se tratează, cînd este simptomatic, la fel ca bradicardia sinusală.

2.4.1.3. Tulburările de conducere a-v

a) *BAV gr. I* (4-14%) se tratează doar etiologic;

b) *BAV gr. II tip Mobitz I* (4-10%) = bloc suprahisian (nodal), cu alungirea intervalului A-H:
- reducerea sau stoparea drogurilor dromotrop (–): Digoxin, β-blocante, Ca-blocante (clasele A_2 şi B_3)
- ATROPINĂ în caz de hipervagotonie ± hTA
- monitorizare (pericol de creştere a gradului blocului!);

c) *BAV gr. II tip Mobitz II* (bloc infrahisian, cu alungirea intervalului H-V) survine foarte rar, dar este adesea asociat cu blocuri de ramură (bloc bi- sau trifascicular) şi prezintă risc evolutiv spre BAV gr. III, recomandîndu-se electrostimulare-demand temporară (FV ≈ 60/min);

d) *BAV gr. III* (5-8%) de 2 tipuri:
- ◊ intranodal, cu complexe QRS înguste → ritm joncţional cu FV > 40/min – prognostic bun sub tratament cu ATROPINĂ
- ◊ infranodal, cu complexe QRS largi şi FV < 40/min – semnifică necroză extensivă, prezentînd mortalitate ridicată (70%) prin oprire cardiacă, şoc cardiogen sau EPA; conduită obligatorie: electrostimulare secvenţială a-v (ESA-V);

e) *Bloc intraventricular* (10-20%) – blocurile bifasciculare şi mai ales cele trifasciculare (BRS, BRD + HBSA, BRD + HBSP) ± PQ alungit, dat fiind riscul de BAV gr. III, este preferabil să fie rezolvate prin electrostimulare de aşteptare (ESV sau ESA-V);

f) *Oprirea cardiacă:*
- ➢ ECV (posibilă confuzie cu FbV cu unde mici); în caz de eşec (oprire cardiacă veritabilă):
- ➢ pacing temporar noninvaziv transtoracic extern sau pacing transvenos (dacă electrodul cateter este deja montat!).

2.4.1.4. Tulburările de excitabilitate atrială

a) *Extrasistolia atrială* (50% din cazuri) este declanşată de ischemie şi dilatare atrială şi nu necesită tratament;

b) *TPSV* (2-5%) trebuie tratată prompt deoarece tahiaritmia accentuează ischemia:
- masajul sinusului carotidian
- ADENOZINĂ 10 mg i.v. sau VERAPAMIL 5-10 mg i.v.
- ECV cu wattaj redus (80-100 W)
- ESA overdrive;

N.B. Tahisistolia atrială + BAV este de obicei digitalică şi cedează la sevrajul digitalei + KCl!

Scanned with OKEN Scanner

c) *Fibrilația/flutterul atrial:*
- ✧ IBUTILIDĂ 0,01 mg/kgc i.v. lent (în 10') sau
- ✧ AMIODARONĂ 5 mg/kgc i.v. lent (în 15') sau
- ✧ SOTALOL 0,5 mg/kgc i.v. în ritm de 5 mg/min sau
- ✧ DIGOXIN 0,5 mg i.v. + PROPRANOLOL 5 mg i.v. sau
- ✧ VERAPAMIL 60-120 μg/kgc în bolus i.v. urmat de perfuzie i.v. cu 2,5-5 μg/kgc/min
- ✧ ECV cu wattaj redus (25 W în FIA, 50 W în FbA), repetat sau
- ✧ ESA overdrive (în caz de posibilă intoxicație digitalică, pentru a evita bradicardia post-ECV).

N.B. În caz de episoade tahiaritmice recurente se impun anticoagulante!

d) *Tahicardia paroxistică joncțională:*
- ◆ ADENOZINĂ, VERAPAMIL sau AMIODARONĂ; în caz de eșec necesită
- ➢ electrostimulare a-v secvențială (ESA-V).

2.4.1.5. Tulburările de excitabilitate ventriculară

a) *Extrasistolia ventriculară* (prezentă în aproape 100% din cazuri!) – EsV cu risc (> 5/min, polimorfe, cu fenomen R/T, în salve repetitive) pot anunța FbV (deși aceasta poate surveni și subit), de aceea trebuie tratate prompt:
- ◆ PROPRANOLOL 5 mg i.v. (în absența bradicardiei și IVS); în rest:
- ✧ XILINĂ 100 mg (1,5 mg/kgc) în bolus i.v. administrat în cursul transportului sau la internare, urmat de perfuzie în doză de 50 μg/kgc/min (în absența hTA, IVS, a insuficienței hepatice și a tratamentului cu propranolol – acesta scade irigația hepatică, permițînd acumularea toxică de lidocaină!) și doar 20 μg/kgc/min (în prezența celor de mai sus); eficiența = 75-90%; precauții: relativ contraindicată (riscantă) la vîrste > 70 de ani, necesită supravegherea atentă a efectelor secundare (agitație, tulburări de conducere a-v și i-v, deprimarea contractilității);

în caz de eșec sau contraindicații se apelează la
- ➢ PROCAINAMIDĂ 1-2 mg/kgc în bolus i.v. la fiecare 5' (pînă la o doză cumulativă de 1000 mg), urmat de doza de întreținere de 20-80 μg/kgc/min

sau antiaritmice de rezervă: FENITOINĂ, BRETILIUM, TOCAINIDĂ, PROPAFENONĂ, CHINIDINĂ, FLECAINIDĂ, MEXILETIN, DISOPIRAMIDĂ.

b) *Tahicardia paroxistică ventriculară (TPV)*, definită ca o succesiune de mn. 4 bătăi cu FV > 120/min, apare în cca 10-40% din cazuri și necesită, în primul rînd, corecția hipokaliemiei (> 4 mEq/l), apoi conduita stabilindu-se în funcție de FV:
- α FV ≈ 150/min: lovitură bruscă precordială ("thump-version") → ECV sincronizată cu 100 W/s
- β FV foarte mare (nu se poate sincroniza): ECV nesincronizată, cu 100-200 W/s
- γ FV < 150/min (bine tolerată hemodinamic): XILINĂ sau PROCAINAMIDĂ sau BRETILIUM sau FLECAINIDĂ sau PROPAFENONĂ.

c) *Fibrilația ventriculară (FbV)*:
- ◆ electroșoc nesincronizat 300-400 W/s + asigurarea ventilației;

în caz de eșec sau de contracții ineficiente (dar în absența rupturii de miocard):
- ✧ ADRENALINĂ 0,5-1 mg în 10 ml SF sau
- ✧ CALCIU GLUCONIC 10% 15 ml;

pentru evitarea recurenței:
1º corecția hipoxemiei, acidozei, diselectrolitemiei, intoxicației digitalice
2º BRETILIUM 5 mg/kgc i.v., eventual repetat la 20'.

2.4.2. Tratamentul tulburărilor hemodinamice

FAZA PRESPITALICEASCĂ

În caz de **hTA + bradicardie** (fără crepitante la baze):
- așezare în poziția Trendelenburg +
- ATROPINĂ 0,5 mg la fiecare 5' (mx. 2 mg);

în caz de eșec: NaCl 9‰ 100 ml bolus i.v., apoi 50 ml la 5' (supraveghind ca TAs să se mențină la cca 100 mm Hg și să nu apară dispnee sau/și crepitante la baze);

în caz de eșec:
- ◦ DOBUTAMINĂ (în caz de paloare periferică)
- ◦ FENILEFRINĂ (în caz de vasodilatație periferică).

FAZA SPITALICEASCĂ

2.4.2.1. IMA necomplicat se monitorizează:
- clinic: TA, FV, auscultația pulmonară (crepitante), paloarea extremităților, diureza;
- electric: ECG;
- gazometric: $PaCO_2$, PaO_2, pH.

2.4.2.2. IMA complicat hemodinamic (cu insuficiență de pompă):

I. Monitorizarea hemodinamică este esențială pentru stabilirea conduitei optime:
- TA (monitorizată continuu);
- diureza (folosind cateter Foley);
- hemodinamica centrală (folosind cateter flotant cu balonaș Swann-Ganz): PVC (PAD), PAP, PCP, debitul cardiac (prin termodiluție).

II. Identificarea și combaterea factorilor precipitanți reversibili:
- durere;
- hipovolemie;
- aritmii;
- tromboză intracardiacă;
- hipoxemie-acidoză;
- droguri inotrop (–) sau vasodilatatoare (supradozare?);
- tulburări hidroelectrolitice (hipopotasiemie).

III. Atitudinea terapeutică este nuanțată în funcție de clasa hemodinamică Killip-Forrestier (*Tabelul 21.3*):

1) Insuficiența de pompă clasa hemodinamică II (congestie pulmonară izolată)

a) forma ușoară/medie
- ◆ oxigenoterapie 6 l/min pe sondă

Scanned with OKEN Scanner

- diuretic: FUROSEMID 20-40 mg/zi i.v.
- vasodilatatoare:
  - inițial: ISDN 80 mg/zi p.o. sau NTG-transdermică 5-10 mg/zi
  - ulterior (după 4-7 zile): CAPTOPRIL sau ENALAPRIL.

b) forma gravă (astm cardiac → EPA):

- oxigenoterapie 100% 8 l/min (cu mască sau cort)
- intubație traheală + ventilație asistată cu presiune pozitivă (dacă $PaO_2 < 60$ mm Hg)
- opiaceu (MORFINĂ 5-10 mg i.v.) sau
- diuretic: FUROSEMID 80-120 mg i.v. (efect în 10-15')
- vasodilatator, ales în funcție de TAs:

  α) TAs > 150 mm Hg → NITROPRUSIAT DE SODIU 0,5–10–20–50 μg/kgc/min

  β) TAs = normală → NTG 10 μg/min, crescînd cu 10 μg la 5-10' pînă dispar dispneea și crepitantele sau TAs scade sub 90 mm Hg

  γ) TAs < 100 mm Hg → DOPAMINĂ 3-5 μg/kgc/min sau DOBUTAMINĂ (preferabilă – inotrop ++, dar mai puțin tahicardizantă și aritmogenă decît dopamina) 2-3–20-30 μg/kgc/min (pînă la normalizarea TA)

  in extremis: DIGOXIN/LANATOZID (1/2-1/3 din doza curentă).

2) **Insuficiența de pompă clasa hemodinamică III** (hipoperfuzie tisulară izolată: PCP < 18 mm Hg, PVC < 12 cm H_2O, fără IVS)

a) hipoperfuzia ușoară – pentru combaterea oliguriei (consecutivă excesului de diuretice sau/și aportului redus de lichide) este suficientă *rehidratarea* cu NaCl 9‰ 500-1000 ml p.o. lent sau în perfuzie i.v.;

b) hipoperfuzia severă (șoc hipovolemic) – oligurie (diureză < 30 ml/min sau + semne de hipoirigație tisulară: hTA (TAs < 80 mm Hg), tegumente palide, umede, reci, cianoza unghiilor, puls tahicardic, filiform (FV > 100/min), obnubilare, somnolență, agitație; măsuri:

1º oprirea medicației hipotensive (diuretice, nitrați, morfină)

2º rehidratare i.v.: inițial – NaCl 9‰ sau DEXTRAN 70 sau GLUCOZĂ 10%, în cantitate de 25-50 ml/min ≈ 500 ml în 20-30' (în caz de hipovolemie, PVC nu crește); ulterior, se reglează debitul după rezultat:

- ⇒ ameliorare (PCP < 18 mm Hg; IC ≥ 2,3 l/min; TAs = 100-150 mm Hg) → oprim rehidratarea
- ⇒ staționar → se asociază DOPAMINĂ sau/și DOBUTAMINĂ (vezi mai sus)
- ⇒ agravare (apar și semne de congestie pulmonară) → se asociază un vasodilatator (NITROPRUSIAT DE SODIU 20-mx.50 μg/min sau NTG 5-10-mx.50 μg/min) + DOPAMINĂ sau DOBUTAMINĂ.

3) **Insuficiența de pompă clasa hemodinamică IV** (hipoperfuzie tisulară + congestie pulmonară, TAs < 90 mm Hg, PCP > 22 mm Hg) – mortalitate 80% prin șoc cardiogen + EPA

Tratamentul inițial:

- ° DOPAMINĂ 2-5 μg/kgc/min sau DOBUTAMINĂ 4-10 μg/kgc/min, ulterior adăugîndu-se
- ° NITROGLICERINĂ iar, în caz de persistență a stazei pulmonare și a oliguriei
- ° FUROSEMID 10-20 mg i.v.

În mx. 2h se trece la:

1º asistență circulatorie:
- → contrapulsație aortică (Corday, 1970) sau
- → by-pass al cordului stîng

2º revascularizație coronariană:
- → APTL sau
- → pontaj aorto-coronarian (preferabil în condiții de chirurgie minim-invazivă)

3º tratament chirugical reparator de urgență:
- → corecția perforației de sept (închidere + temporizare) sau a rupturii de perete
- → implantare de valvă.

N.B. În lipsa recanalizării și a intervenției chirurgicale mortalitatea depășește 80%, în timp ce, în prezența lor, aceasta scade la cca 50%.

2.5. Tratamentul complicațiilor tardive

2.5.1. Anevrismul ventricular cronic (generator de insuficiență cardiacă refractară, aritmii, trombembolii) → ***anevrismectomie ± cardiomioplastie*** (Carpentier). ***Cardiomioplastia*** constă în înlocuirea miocardului parțial distrus (necrozat sau fibrozat) cu o autografă de mușchi scheletic (marele dorsal), pregătit timp de 6 săptămîni – pentru a preveni tetanizarea – prin electrostimulare cu frecvență progresivă (de la 1 stimul/min pînă la 50 stimuli/min); mușchiul scheletic devine infatigabil datorită transformării fibrelor glicolitice rapide în fibre oxidative de tip miocardic.

2.5.2. Pleuropericardita autoimună Dressler

- ° ASPIRINĂ 500 mg/6h sau
- ° IBUPROFEN 200-400 mg/6h sau
- ° INDOMETACIN 25-50 mg/6h.

2.5.3. Angorul postinfarct

- ° ISDN 30-40 mg/4h;
- ° NTG unguent/disc;
- ° PROPRANOLOL 60 mg/6h sau alt β-blocant.

3. REABILITAREA POSTINFARCT

Scop: refacerea progresivă a performanței cardiace și a capacității de efort a bolnavului, pentru o cît mai bună reinserție socio-profesională.

Înlocuirea zonei necrozate cu țesut cicatriceal se face lent, în cca 12 săptămîni (în primele 8 săptămîni țesutul este mai fragil).

ETAPE:

I. Etapa intraspitalicească

Cuprinde totalitatea măsurilor de mobilizare progresivă, începînd din UTIC și continuînd cu scurte plimbări, efort ergometric progresiv pe bicicletă sau covor rulant, cu

Scanned with OKEN Scanner

creşterea ulterioară a duratei plimbărilor, iniţial numai pe teren plat; în cazul apariţiei angorului, aritmiilor sau alterărilor segmentului ST, se va reveni la faza anterioară de antrenament, încetinind ritmul şi durata efortului, astfel încît să nu mai apară asemenea evenimente; nu se recomandă eforturi care să determine depăşirea frecvenţei submaximale (70% din frecvenţa ventriculară maximă conform *formulei Astrand:* FVmx. = 220 – vîrsta).

II. Etapa postspitalicească

Externarea se face la 11-14 zile în IMA necomplicat. După externare, se continuă antrenamentul progresiv, astfel încît – în absenţa complicaţiilor tardive şi în prezenţa testelor de efort negative – se permite:

- la 4-6 săptămîni → reluarea activităţii sexuale;
- la 6-8 săptămîni → plimbări pînă la 1500 m şi conducerea auto pe distanţe scurte;
- la 12 săptămîni → reluarea activităţii profesionale, cu schimbarea la nevoie a locului de muncă sau chiar a profesiei (dacă sunt excesiv de solicitante ca efort fizic sau/şi solicitare psiho-emoţională).

N.B. ***Coronarografia postinfarct*** este rezervată cazurilor cu *angor rezidual*, în următoarele situaţii:

- angor de repaus sau la activităţi minime (angor invalidant);
- disfuncţie ventriculară stîngă patentă cu FEj = 20-45% ± aritmii severe;
- IMA non-Q (are tendinţă crescută la recidivă).

Contraindicaţii:

- disfuncţie severă a VS (FEj < 20%);
- aritmii ventriculare fără angor de efort sau/şi anevrism;
- vîrstă avansată (> 75 de ani) sau tare organice severe (contraindicaţii generale).

PROGRESE TERAPEUTICE ŞI DIRECŢII DE CERCETARE

1) Noi trombolitice în curs de evaluare

- *mutanţii tPA* (fibrinoselectivitate şi rezistenţă superioară la inhibitorii plasmatici): r-tPA (Reteplaza), n-tPA (Lanoteplaza), TNK-tPA;
- *mutanţi şi variante ale SCU-PA* (*single chain urokinase type activator*): SARUPLAZA (prourokinază);
- STAFILOKINAZA;
- *recombinante himerice ale activatorului plasminogenului* (om – liliac);
- combinaţii *trombolitic + Ac anti-fibrină monoclonali* pentru un tratament ţintit pe trombus, deci cu eficienţă, specificitate şi rezistenţă la inactivare (de către PAI-1) crescute: SCU-PA + Ac antifibrină.

2) Noi antitrombotice în curs de evaluare

- HIRUDINA – asociată cu SK, îi creşte eficienţa, dar şi riscul hemoragic;
- DESIRUDINA – analog sintetic al hirudinei preparat prin inginerie genetică, inhibă direct (fără cofactor) trombina (liberă sau din tromb) fără a necesita controlul coagulabilităţii; nu induce trombocitopenie; se administrează în bolus i.v. 15 mg în 15', apoi s.c. 15 mg × 2/zi × 9-12 zile;
- ARGATROBAN.

3) Combinaţii antiagregant + trombolitic:

- EFTIFIBATIDĂ + ALTEPLAZĂ, ABCIXIMAB + ALTEPLAZĂ
- Ac anti-GP IIbIIIa + UROKINAZĂ.

4) Utilizarea carnitinei ar reduce aria de necroză în cursul episoadelor ischemice acute; în mod normal, carnitina se găseşte în membrana mitocondrială, avînd rol de facilitare a influxului de AGL cu lanţ lung care, supuşi intramitocondrial beta-oxidării, coparticipă la sinteza ATP; în plus, ar facilita epurarea matricei mitocondriale de acyl-CoA (toxică) acumulată în cursul episoadelor ischemice.

5) Revascularizaţia minim invazivă a fost preconizată pentru a reduce stresul operator, evitînd sternotomia mediană, by-pass-ul cardiopulmonar şi chiar cardioplegia; disecţia şi prelevarea mamarei interne se poate face prin video-toracoscopie, grefarea realizîndu-se prin toracotomie anterioară stîngă (incizie de mx. 4 cm), mai abordabilă fiind coronara anterioară stîngă descendentă. În afară de situaţiile critice (IMA ± şoc cardiogen), se mai practică la pacienţii cu disfuncţie ventriculară severă, vîrstnici ± boală cerebrovasculară.

6) Revascularizaţia transmiocardică prin canale forate cu laser (fie pe cale epicardică – operator –, fie pe cale endocardică – abord percutan transluminal) ar ameliora vascularizaţia atît direct (prin comunicarea zonei compromise cu sîngele intraventricular), cît şi prin stimularea angiogenezei; ameliorarea toleranţei la efort a mai fost explicată şi printr-o denervare locală. Procedeul, propus încă din 1965 (Sen et al.), a fost temporar abandonat (din cauza răspîndirii pontajului), dar relansat în ultimii ani (Mirhoseini & Clayton), fiind rezervat cazurilor cu toleranţă redusă la efort şi care nu pot fi candidate la APTL, by-pass sau transplant.

Scanned with OKEN Scanner

22. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

DEFINIŢIE: creşterea presiunii arteriale în circulaţia sistemică, indiferent de cauza care o generează.

IMPORTANŢĂ EPIDEMIOLOGICĂ:

- este cea mai răspîndită boală cardiovasculară, cu impact major pe organele-ţintă (creier, cord, rinichi), afectînd cca 10-20% din populaţia generală (40% din populaţia în vîrstă de peste 65 de ani); în SUA există cca 60 de milioane de hipertensivi, HTA reprezentînd cauza decesului în 50% din cazuri;
- morbiditatea prin HTA este în creştere (consecinţă însă şi a creşterii duratei de viaţă, precum şi a scăderii valorilor considerate patologice);
- 50% dintre hipertensivi ar rămîne nedepistaţi, iar procentajul cazurilor de HTA controlată terapeutic nu depăşeşte 25%!

RAPEL ETIOPATOGENIC

HTA esenţială se instalează consecutiv dereglării mecanismelor homeostatice ale TA.

Factorii etiologici

- **factorii ereditari** sunt incriminaţi în 30-60% din cazuri, intervenţia fiind însă de tip poligenic şi nu prin transmisie de tip mendelian (şansa de a apărea HTAE din părinţi non-HTA este 3-4%, 20% cînd unul dintre părinţi este hipertensiv şi 40% în cazul ambilor părinţi cu HTAE);
- **aportul alimentar de sare** ar juca un rol esenţial, dar se pare că doar la circa o treime dintre hipertensivi (*"salt-sensitives"*), la care dieta hiposodată şi salureticele ar fi foarte eficiente; aceste cazuri ar fi condiţionate genetic, prezentînd anomalii ale transportului transmembranar de Na^+; au mai fost incriminate carenţele de K^+, Ca^{2+} şi Mg^{2+};
- **obezitatea** creşte predispoziţia la HTA şi ambele la insulinorezistenţă (în special la tineri);
- **consumul de alcool** (peste 30 ml/zi) – probabil prin hipersimpaticotonie consecutivă;
- **fumatul** – determină creşteri pasagere ale tonusului simpatic (favorizînd complicaţiile vasculare ale HTA);
- **sedentarismul**, mai ales asociat cu **stresul emoţional** şi **comportamentul psihosomatic tip A.**

N.B. Cafeaua, deşi determină creşteri pasagere ale TA prin vasoconstricţie, tinde a fi disculpată deoarece ar genera rapid tahifilaxie (în cazul consumului habitual).

Mecanismul patogenic

Nivelul fiziologic al TA depinde de următorii *factori hemodinamici*:

- *majori*
  - volumul sistolic ejectat
  - elasticitatea marilor artere
  - rezistenţa vasculară sistemică (RVS) a arterelor mici de tip muscular;
- *minori*
  - volemia
  - vîscozitatea sîngelui.

Nivelul TA este adaptat dinamic la necesităţi prin mecanisme de tip cibernetic în care intervin:

- *reflexe baroreceptoare* cu punct de plecare sino-carotidian şi cardio-aortic;
- *reflexe chemoreceptoare*;
- *sistemul presor RAA*;
- *sisteme depresoare* (prostaglandinic, kalikrein-kininic).

Posibilităţile de dereglare a homeostaziei TA sunt multiple datorită extremei complexităţi a acestui mecanism:

- **Sistemul nervos central** poate interveni atît în cazul unor leziuni organice, cît şi în cazul stresului psihoemoţional, în special prin perturbarea activităţii modulatorii asupra centrilor simpatici.
- **Sistemul nervos simpatic**, prin multiplele sale corelaţii (mai ales cu inima, vasele şi rinichii), poate determina iniţierea şi menţinerea unor valori presionale crescute în orice situaţie care declanşează hipersimpaticotonie şi descărcări consecutive de noradrenalină – *Figura 22.1*:

Scanned with OKEN Scanner

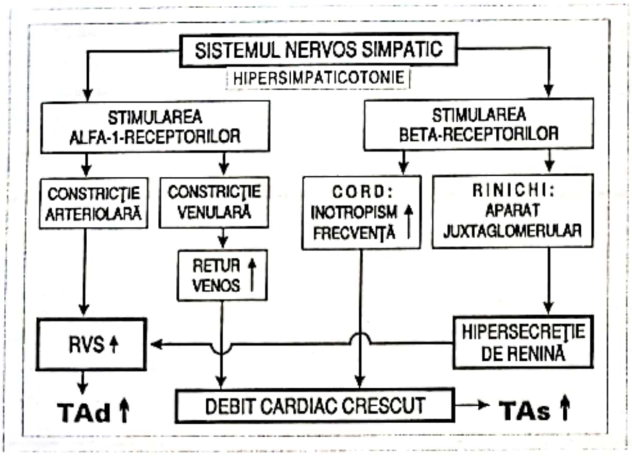


Figura 22.1
Rolul sistemului nervos simpatic în patogenia HTA

- **Transportul transmembranar de sodiu** – alterarea sa determină ***acumularea de Na⁺ în peretele vascular*** cu următoarele consecințe:
  - *tumefacția celulelor endoteliale* spre lumenul vascular cu reducerea calibrului acestuia → creșterea RVS;
  - creșterea sensibilității la vasopresoare.

  Sunt afectate atît **transportul facilitat de Na⁺**, cît și **transportul activ prin pompa ionică** (care acționează contrar gradientului de concentrație); activitatea acestei pompe este controlată în special de către *hormonul natriuretic* secretat ca răspuns la creșterea volemiei, retenția de sare și hiperactivitatea simpatică; inhibarea pompei ionice de către hormonul natriuretic scade reabsorbția de Na^+ în tubul contort distal (determinînd salureză); în cazul incapacității rinichiului de a excreta Na^+, se produce o creștere a factorului natriuretic care va inhiba ATP-aza pompei ionice, cu creșterea consecutivă a concentrației Ca^{2+} în celulele musculare netede (CMN), ceea ce determină arterioloconstricție și creșterea RVS.

  N.B. Condiționarea genetică s-ar manifesta tocmai prin perturbarea acestor mecanisme.

- **Hiperactivitatea vasculară presorie** se manifestă și la stimulii obișnuiți neurogeni sau umorali (vasopresină, noradrenalină, angiotensină II), rezultînd creșterea tonusului vascular. Endoteliul vascular are un sistem paracrin cu efect cert modulator prin secreția de substanțe vasoconstrictoare (*endotelina* = cel mai puternic vasoactiv cunoscut, declanșînd atît vasoconstricție, cît și hipertrofie miocitară), dar și de substanțe vasodilatatoare (prostaglandine, EDRF).

- **Sistemul renină-angiotensină-aldosteron** (SRAA). Angiotensina II (produsă consecutiv hipersecreției de renină de către aparatul juxtaglomerular în condiții de hipovolemie) are un efect major dublu:
  - ◊ vasoconstrictor (direct) → RVS ↑;
  - ◊ stimularea secreției de aldosteron → reabsorbție renală crescută de Na^+ cu:
    - creșterea volumului plasmatic eficace (expansiune volemică) → DC ↑
    - creșterea reactivității vasculare → RVS ↑;

  alte efecte:
    - antagonizează factorul natriuretic
    - vasoconstricție a arteriolei eferente → FG ↑
    - stimulează secreția de vasopresină
    - stimulează hipertrofia CMN vasculare și a cardiomiocitelor (→ HVS), deci remodelarea cardiacă și vasculară.

  În consecință, s-ar descrie:

  1) **HTA hiperreninemică**, prezentă în special la tineri cu hipersimpaticotonie și RVS ↑ care răspund bine la tratamentul cu betablocante și inhibitori ECA;
  2) **HTA hiporeninemică**, prezentă în special la vîrstnici care răspund bine la tratamentul cu diuretice, calciumblocante și alfablocante;
  3) **HTA normoreninemică**, răspunzînd la perfuzie salină + Ag II în două moduri:
     * *tipul "modulator"* → diureză exagerată și răspuns slab la tratamentul cu inhibitori ECA
     * *tipul "nemodulator"* → nu se produce supresia de renină și creșterea natriurezei și răspund bine la tratamentul cu inhibitori ECA.

- **Sistemul vasodepresor prostaglandine-kinine.** Reducerea nivelului prostaglandinelor PG I_2, PG E_2 și PG F_2 (care au efect vasodilatator și natriuretic) favorizează creșterea presiunii arteriale. Kalikreina și bradikinina intervin în reglarea fluxului plasmatic renal (FPR) fie direct, fie prin intermediul PG. Prostaglandinele și kininele au așadar efect vasodilatator și natriuretic, iar SRAA are efect vasoconstrictor și antinatriuretic.

- **Hiperinsulinismul**, adesea asociat cu HTAE (în special la obezi, dar nu numai), ar avea efect hipertensiv prin:
  - creșterea reabsorbției renale de Na^+;
  - creșterea activității adrenergice;
  - alterarea distribuției Na^+/K^+ la nivelul peretelui vascular, cu creșterea tonusului vascular;
  - favorizarea hipertrofiei vasculare.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

Obiective diagnostice (OMS):

1) confirmarea creșterii cronice a TA și determinarea nivelului acesteia;
2) identificarea sau excluderea unor cauze de HTA secundară;
3) identificarea și cuantificarea afectării organelor țintă;
4) decelarea altor factori de risc vascular sau a patologiei asociate susceptibile de a influența prognosticul și tratamentul.

Scanned with OKEN Scanner

1. AFIRMAREA EXISTENŢEI HTA

Dificilă iniţial, cînd valorile TA cresc intermitent şi moderat (de multe ori asimptomatic), descoperirea HTA poate fi adesea incidentală, afirmarea diagnosticului necesitînd minimum 2 măsurători la 3 consultaţii diferite (cu interval de mn. 7 zile între ele); dacă însă valorile măsurate la prima consultaţie sunt mari (> 170/110 mm Hg), putem considera diagnosticul cert per primam.

Clasificarea hipertensiunii arteriale

conform *"1999 World Health Organisation-International Society pf Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension"*

Categoria	TAs (mm Hg)	TAd (mm Hg)
Optimă	< 120	< 80
Normală	< 130	< 85
La limita superioară	130-139	85-89
HTA gr. I (uşoară)	140-159	90-99
→ subgrup: borderline	140-149	90-94
HTA gr. II (moderată)	160-179	100-109
HTA gr. III (severă)	≥ 180	≥ 110
HTA sistolică izolată	≥ 140	< 90
→ subgrup: borderline	140-149	< 90

Tabelul 22.1.

Clasarea actuală a unui caz nou se face în funcţie de media primelor determinări; în cazul în care valorile TAs şi TAd se încadrează în două categorii diferite, se ia în considerare valoarea mai mare. La propunerea *US Joint National Committee*, OMS introduce noţiunile de *"TA optimă" şi "TA la limita superioară a normalului" (high normal)*, aceasta din urmă cu posibil risc coronarian.

Reamintim cîteva dintre regulile de bază ale măsurării tensiunii arteriale (după Braunwald):

- certitudinea absenţei consumului de droguri cu efect hipertensiv: adrenergice de tip efedrină sau etilefrină, consum de cafea în ora precedentă examinării, fumat în sfertul de oră precedent;
- măsurarea se va efectua cu bolnavul în clinostatism sau măcar în poziţie semişezîndă, după o perioadă de odihnă de mn. 5'; la pacienţii în vîrstă de peste 65 de ani, la diabetici şi la persoanele aflate sub medicaţie antihipertensivă, TA se va măsura şi în ortostatism (imediat şi la 2');
- la primele consultaţii se va măsura TA la ambele braţe (la tinerii cu valori crescute se va măsura şi la membrele inferioare), ulterior se va folosi braţul la care s-au obţinut valori mai mari;
- atmosfera de calm şi încredere va reduce "efectul de halat alb".

În cazurile incerte, se recomandă monitorizarea ambulatorie automată (*ABPM = Ambulatory Blood Pressure Monitoring*) timp de 24h, cu măsurarea din 15' în 15'; această metodă are avantajul că poate depista de asemenea inversarea ritmului nictemeral şi variaţiile periculoase ale TA; în plus, se poate aprecia şi eficienţa medicaţiei.

În mod normal, TA atinge valori maxime (şi are variabilitate maximă) în timpul zilei, minimele fiind înregistrate în jurul miezului nopţii (fenomenul de "dipping"); statutul de "dipper" atestă scăderea nocturnă cu cca 10% a TAs. În special la vîrstnici se remarcă uneori o labilitate mai mare a TA diurne şi comportament nocturn "non-dipper" sau "extrem-dipper" (scăderi ale TAs nocturne cu peste 20% din valoarea diurnă). Variabilitatea mare diurnă, cu creşteri mari ale TAs şi caracter "extrem-dipper" se corelează cu un risc crescut de AVC. HTA renală prezintă adesea un profil tensional nictemeral fără variaţii (aspect "plat", "tocit"), în timp ce feocromocitomul poate avea profil inversat.

2. APRECIEREA STADIULUI HTA

Se face conform criteriilor OMS, 1993:

Stadiul I – fără modificări organice obiectivabile.

Stadiul II – necesită minimum unul din următoarele *semne de afectare a organelor-ţintă*:

- HVS decelabilă clinic, radiologic, ECG sau Echo;
- îngustare generalizată sau focală a arterelor retiniene (FO stadiul I sau II);
- proteinurie sau/şi uşoară creştere a creatininemiei (1,2-2 mg/dl);
- placă ateromatoasă pe aortă, carotide, iliace sau femurale.

Stadiul III – *semne de suferinţă patentă a organelor-ţintă*:

- cardiace: angor pectoris, IMA;
- cerebrale: encefalopatie hipertensivă, hemoragie cerebrală, AVC, AIT;
- oculare: hemoragii şi exsudate retiniene ± edem papilar (FO stadiul III sau IV);
- renale: creatininemie > 2 mg/dl;

± *complicaţii ale organelor-ţintă* provocate – cel puţin în parte – de HTA:

- cardiace: IVS;
- cerebrale: tromboza arterelor intracraniene;
- vasculare: anevrism disecant al aortei, arteriopatie obliterantă;
- renale: insuficienţă renală cronică.

3. STABILIREA TIPULUI EVOLUTIV

3.1. HTA benignă (HTA "roşie" Volhard)

- evoluţie de lungă durată, cu păstrarea îndelungată a capacităţii de muncă, cu perioade de agravare şi ameliorare;
- asociată adesea cu leziuni aterosclerotice care îi influenţează simptomatologia şi evoluţia.

3.2. HTA malignă (HTA "palidă" Volhard)

- **incidenţă:** cca 1% din cazurile de HTA;
- **patogenia** este necunoscută;

Scanned with OKEN Scanner

- poate surveni:
  - ca stadiu avansat, cu evoluţie accelerată, al HTA benigne;
  - ca formă primară (malignă de la început) – mai rară.
- **caractere:**
  - valori mari ale TA (în special ale TAd)
  - particularităţi clinice:
    - ◊ înceţoşarea progresivă a vederii ± orbire bruscă
    - ◊ scădere ponderală
    - ◊ anemie hemolitică microangiopatică
    - ◊ atacuri ischemice tranzitorii (AIT)
    - ◊ tromboze cerebrale
    - ◊ encefalopatie hipertensivă
  - evolutiv: coafectare renală precoce, cu evoluţie rapidă spre IRC
  - FO stadiul III-IV
  - histologic: microangiopatie trombotică (necroză fibrinoidă asociată cu leziuni endoteliale precoce ale arterelor renale, cu tendinţă la microagregare plachetară + depozite de fibrină + migrare a celulelor mio-intimale cu endoproliferarea lor şi îngustarea consecutivă a lumenului).

4. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Coincide cu diagnosticul diferenţial:

4.1. Hipertensiunea arterială esenţială

Diagnosticarea este dificilă, afirmarea cu certitudine necesitînd diagnostic de excludere.

Criterii orientative:

- HTAE este cea mai frecventă cauză de HTA sistolo-diastolică, implicînd cca 70-90% din cazuri;
- anamneza evidenţiază adesea caracterul familial (agregarea familială putîndu-se explica atît prin predispoziţia genetică, cît şi printr-un mod de viaţă comun, cu deprinderi nocive);
- debutul este insidios, eventual precedat de HTA "de graniţă";
- survine adesea pe fond comportamental de tip A (agresiv, hipercompetitiv), asociat cu profesiuni suprasolicitante (persoane cu responsabilităţi sociale crescute: personal navigant sau angajat în siguranţa circulaţiei, medici implicaţi în urgenţe, directori, contabili etc.);
- vîrsta depistării este de obicei la maturitate (tinerii sunt de obicei suspectaţi de HTA secundară);
- evoluţie favorabilă, influenţabilă prin tratament (evoluţia rapid defavorabilă, refractară la tratament pledează pentru HTA secundară);
- tendinţă crescută la asocieri (complicaţii) aterosclerotice.

4.2. HTA secundară

Prezumţia clinică se face pe baza următoarelor date:

- ♦ vîrsta depistării este fie sub 30 de ani, fie peste 60 de ani (ATS);
- ♦ AP adesea semnificative: diabetice sau renale (albuminurii sau hematurii pasagere, GN, infecţii urinare, colici nefretice, rinichi polichistic);
- ♦ elemente clinice sugestive:
  - crizele cu cefalee, crampe abdominale, constricţie toracică, palpitaţii, anxietate, paloare, transpiraţii sugerează feocromocitom;
  - astenia musculară asociată cu mialgii, parestezii, paralizii intermitente sugerează sdr. Conn;
  - lipsa pulsului la arterele periferice sugerează coarctaţie de aortă;
  - suflurile abdominale şi lombare sugerează stenoza arterelor renale;
  - asocierea hipertricoză + vergeturi + obezitate sugerează sdr. Cushing;
  - rinichiul mare, palpabil sugerează hidronefroză sau rinichi polichistic.

4.2.1. HTA de cauză renală

4.2.1.1. HTA reno-parenchimatoasă

Constituie cauza cea mai frecventă de HTA secundară (2-4% dintre hipertensivi).

Rolul major şi complex al rinichiului în homeostazia TA îl face deosebit de vulnerabil, fiind responsabil de apariţia HTA în nefropatii.

Mecanisme patogenice posibile:

- ischemie renală consecutivă clampării arteriolelor de către edemul interstiţial inflamator şi de către fibroză, cu activarea SRAA;
- expansiune volemică prin retenţie hidrosalină consecutivă fie dezechilibrului aport/excreţie (în IRC), fie unui dezechilibru glomerulo-tubular;
- reducerea sintezei de substanţe vasodepresoare (prostaglandine-kinine) în marile distrucţii parenchimatoase medulare (*HTA renoprivă*).

Afecţiuni cauzale mai frecvente:

- GNAD, GNC;
- PNC scleroatrofică;
- colagenozele (PAN şi SSP evoluează adesea cu HTA malignă);
- nefropatia diabetică;
- rinichiul polichistic;
- IRC terminală;
- hemodializa cronică şi transplantul renal;
- rinichiul mic unilateral (congenital sau consecutiv PNC unilaterale sau nefritei de iradiere) – diagnosticul precoce urmat de nefrectomie vindecă HTA, altfel leziunile de nefroangioscleroză hipertensivă afectează rinichiul controlateral, permanentizînd HTA;
- hidronefroza unilaterală prin uropatie obstructivă.

4.2.1.2. HTA reno-vasculară

Reducerea fluxului în artera renală poate determina HTA prin *mecanism Goldblatt* (exces de renină consecutiv clampării experimentale a arterei renale).

Cauze:

- ateromatoză;
- displazie fibromusculară a mediei;
- compresiuni extrinseci;

Scanned with OKEN Scanner

- tromboze;
- embolii;
- aortită Takayashu;
- coarctație de aortă;
- stenoza arterei renale post-transplant.

Mecanisme patogenice:

- *stenoza unilaterală a arterei renale* determină hipersecreția de renină a rinichiului ischemiat cu hiperproducție de angiotensină; întîrzierea dezobstrucției permite dezvoltarea nefroangiosclerozei la nivelul rinichiului controlateral, permanentizînd HTA;
- *stenoza bilaterală a arterelor renale* (sau unilaterală pe rinichi unic) evoluează precoce cu hiperreninemie și reducerea natriurezei, ponderea hipervolemiei fiind importantă, iar sensibilitatea la inhibitorii ECA modestă.

Prezumția diagnostică:

- *clinic:*
  - vîrsta prea tînără (sub 35 de ani) sau prea avansată (peste 55 de ani) de instalare a HTA
  - apariția bruscă a unei HTA severe, cu evoluție accelerată, refractară la tratament triplu asociat (v. *Tratamentul HTA*) + afectare rapidă a funcției renale și complicații ATS viscerale precoce;
  - sufluri sistolice lombare sau paraombilicale
  - prăbușirea funcției renale la inițierea intempestivă a tratamentului cu inhibitori ECA
  - *test farmacodinamic:* administrarea de Captopril 6,25 mg reduce TA cu peste 50/20 mm Hg.
- *UIV minutată:*
  - diametrul longitudinal al rinichilor inegal (diferență mai mare de 1,5 cm)
  - asimetrie și asincronism de concentrare (rinichiul de partea stenozei concentrează tardiv, cu imagine pielocaliceală corectă, "prea frumoasă", și nefrogramă persistentă (apare și dispare tardiv)
  - căi excretorii subțiri (spastice) homolateral;
- *activitatea reninei plasmatice* (ARP) crescută – peste 3,2 ng/ml/h în sîngele venos periferic;
- *scintigrama izotopică renală* – întîrzierea distribuției vasculare a radiotrasorului la nivelul rinichiului de partea stenozei, fenomen accentuat dacă se repetă la 60' după administrarea de Captopril 50 mg (care scade presiunea de perfuzie glomerulară);
- *examenul Doppler al arterelor renale* – flux accelerat turbulent transstenotic.

Confirmarea diagnosticului:

- *ARP în sîngele venei renale a rinichiului ischemiat/rinichi controlateral* > 1,5; repetarea probei la 60' după administrarea de Captopril 50 mg constată creșterea ARP în sîngele venos al rinichiului de partea stenozei cu peste 150% față de valoarea bazală (asociat reducerii notabile a TA), iar administrarea de Captopril 25 mg crește raportul reninemic venos renal/periferic ≥ 3 → semn de viitoare eficiență a eventualului tratament chirurgical de repermeabilizare;
- *testul cu angiotensină* (Kaplan-Silah) susține diagnosticul de HTA reno-vasculară în funcție de cantitatea de angiotensină necesară unei creșteri cu 20 mm Hg a TAd (N ≤ 8 ng/kgc/min); în HTA reno-vasculară valorile sunt mult crescute;
- *arteriografia renală selectivă* = metoda de referință (*GOLDEN STANDARD*) – confirmă existența leziunii stenozante, apreciind tipul, severitatea și extensia și oferind totodată indicii asupra soluției terapeutice optime:
  - angioplastie transluminală (APTL) în stenozele concentrice, singulare sau în boala fibromusculară la tineri ± endoproteze
  - tratament chirurgical în stenozele multiple sau excentrice
    - ◊ by-pass-ul zonei stenotice
    - ◊ reconstrucție în boala fibromusculară
    - ◊ nefrectomie în caz de rinichi atrofic.
- *angioscanner-ul spiralat:* metoda combină o investigație tomodensitometrică cu angiografia pe cale venoasă (reconstrucție tridimensională urmată de clișee tardive urografice); permite o excelentă analiză calitativă și cantitativă a arterelor renale;
- *testul de inhibiție farmacologică a angiotensinei* prin administrare de Saralazină 1-10 mg (0,05-5 mg/kgc/min) i.v. – scade TA cu peste 30 mm Hg prin competiție cu angiotensina (sensibilitate modestă, metoda este practic ieșită din uz);

4.2.1.3. HTA reno-endocrină

Hiperreninismul primar survine în context tumoral:

- **Reninomul** (sindromul Robertson-Kihara) este o tumoră formată din celule juxtaglomerulare secretante de renină; deși are aparența unei HTA maligne (TAd ≥ 130 mm Hg și FO st. III-IV), nu evoluează cu afectare renală majoră; TA este sensibilă la β-blocante și inhibitori ECA (dar nu și la diuretice); exereza tumorii este salutară.
- **Nefroblastomul** (tumora Wilms) poate evolua uneori cu HTA; exereza chirurgicală este necesară (chiar dacă este tardivă, metastazarea fiind precoce) din cauza fenomenelor compresive.

4.2.2. HTA de cauză endocrină

4.2.2.1. Feocromocitomul

Definiție: tumoră care se poate dezvolta oriunde există structuri cromafine (90% în medulosuprarenală, 97% intraabdominal), cauzînd 0,5-1% din totalul cazurilor de HTA; rareori este malignă; poate avea caracter familial, dezvoltîndu-se fie izolat, fie asociat cu alte tumori endocrine (*neoplazia endocrină multiplă – MEN tip 2*) sau cu alte tumori ale sistemului APUD.

Prezumția diagnostică: tabloul clinic se poate prezenta sub mai multe forme:

- asimptomatic în 2% din cazuri;
- HTA malignă, cu evoluție accelerată spre IRC;
- HTA permanentă (sistolo-diastolică) ± paroxisme cu o simptomatologie (50% din cazuri) pseudohipertiroidiană (transpirații, exoftalmie, scădere ponderală) ± hTA or-

Scanned with OKEN Scanner

tostatică;

- HTA paroxistică (35-45% din cazuri), acompaniată iniţial de triada *cefalee + transpiraţii + tahicardie*, se poate însoţi de anxietate, tremurături, palpitaţii, dureri toracice şi abdominale, greaţă şi vărsături pe fond de scădere ponderală; accesul poate surveni spontan sau provocat de *factori declanşatori*:
  - palparea zonei lombare
  - efort fizic (inclusiv naştere, micţiune, defecaţie)
  - hiperventilaţie
  - stres
  - abuz alimentar
  - abuz de alcool sau/şi nicotină
  - hipoglicemie
  - dureri colicative
  - administrare de substanţe de contrast, histamină, saralazină, glucagon, amine simpaticomimetice (inclusiv intranazal), nitroglicerină, antidepresive triciclice.

  Sfîrşitul crizei este marcat de astenie (epuizare) ± hTA, bradicardie.

N.B. Monitorizarea ambulatorie a TA poate indica profil nictemeral inversat.

Confirmarea diagnosticului:

- *catecolamine libere urinare* crescute peste 0,1 mg/24h (pot ajunge la 10 mg/24h) = *examenul-cheie*;
- *cataboliţi catecolici urinari* crescuţi:
  - metanefrină + normetanefrină peste 1,2 mg/24h (pot ajunge pînă la 100 mg/24h!) = *test screening*
  - acid vanil-mandelic (AVM) peste 6,5 mg/24h (poate ajunge pînă la 600 mg/24h!)

  Atenţie! Înaintea dozărilor este necesară o perioadă de mn. 3 zile de sevraj medicamentos (*wash-out*) deoarece unele droguri (diuretice, β-blocante, inhibitori MAO, clonidină) afectează sinteza sau/şi metabolismul catecolaminelor, iar altele (tetraciclină, eritromicină, chinidină, clordelazină, substanţe radio-opace) interferează fluorometric dozarea; urina se recoltează pe acid acetic glacial şi se conservă la rece.
- *catecolamine plasmatice* crescute (mai puţin sensibile decît explorările urinare deoarece prezintă variabilitate instantanee):
  - adrenalină peste 100 pg/ml
  - noradrenalină peste 500 pg/ml;
- *teste farmacologice:*
  - de inhibiţie cu FENTOLAMINĂ (α-blocant cu acţiune rapidă) 5 mg i.v. rapid → scade TA în feocromocitom cu peste 35/25 mm Hg (fără a modifica valoarea catecolaminemiei!)
  - de provocare cu HISTAMINĂ 0,05 mg i.v. → creşte TAs cu peste 70 mm Hg şi catecolaminemia cu peste 3 × N (recoltare după 10'); criza se cupează apoi cu Fentolamină
  - de excludere cu CLONIDINĂ 0,3 mg p.o. → reduce semnificativ catecolaminemia (recoltare la 60', 120' şi 180') în HTAE, dar nu şi în feocromocitom: inhibă simpaticul central, nu şi MSR (tumora nu este inervată).

Diagnosticul topografic:

- orientativ:
  - dozarea catecolaminelor plasmatice:
    - ◊ tumorile MSR = feocromocitom (singura care secretă predominant adrenalină)
    - ◊ tumorile extra-MSR = paragangliom (secretă exclusiv noradrenalină)
  - dozarea catecolaminelor etajat în vena cavă;
- imagistic:

  1° *echografic:* tumorile cu ∅ ≥ 2 cm

  2° *tomografia computerizată* abdominală: tumorile cu ∅ ≥ 1 cm (tumorile toracice paravertebrale posterioare se pot evidenţia radiografic)

  3° *arteriografia renală:* identifică tumorile MSR cu o sensibilitate între echografie şi computer-tomografie, dar substanţa de contrast poate declanşa paroxismul (chiar cînd arteriografia este selectivă)

  4° *scintigrafia cu radiotrasor specific MIBG* (metaiod^{131}-benzil-guanidil – analog guanetidinic): constituie metoda de referinţă (identifică şi tumorile extra-SR).

4.2.2.2. Hiperaldosteronismul primar

Definiţie: sindrom determinat de producerea excesivă de aldosteron de către zona glomerulară a CSR, independent de sistemul RAA.

Apare ca o consecinţă a unui *adenom solitar corticosuprarenalian* (*sdr. Conn*) în 2/3 din cazuri, a unei *hiperplazii CSR* bilaterale în 1/3 din cazuri sau – în mod excepţional – a unui *carcinom corticosuprarenalian.*

Rapel patogenic – hiperaldosteronismul determină:

- *reabsorbţie tubulară excesivă de Na^+* → hipervolemie, hiperreactivitate vasculară, HTA + supresia secreţiei de renină (Na^+ nu creşte peste 152 mEq/l datorită altor reglatori ca peptidul natriuretic = fenomen "de scăpare");
- *excreţie tubulară excesivă de K^+ şi H^+* → astenie musculară miasteniformă şi pareze, parestezii, hiporeflectivitate, aritmii, alcaloză metabolică, poliurie (de aceea nu apar edeme).

Prezumţia diagnostică:

- hiperkaliurie (> 30 mEq/24h) + hipokaliemie (< 3,5 mEq/l);
- alcaloză + scăderea fracţiei ionizate a Ca^{2+};
- mai rar, hipernatremie (N = 135-155 mEq/l) + hipernatriurie (N = 50-220 mmol/24h), dar *raportul urinar Na^+/K^+* este întotdeauna inversat (N > 1);
- hiperaldosteronemie (> 35 pg/ml) + hiporeninemie (ARP < 2 mg/ml/h) cu *raport aldosteronemie(pg/ml)/ARP(mg/ml/h)* > 400; recoltarea va fi precedată de sevraj medicamentos, dietă normosodată şi supliment de NaCl (1 g/zi) timp de 3-4 zile + repaus la pat timp de 6h;
- *test terapeutic:* SPIRONOLACTONĂ 400 mg/zi × 5 săptămîni normalizează valorile TA (dar şi în HTAE poate fi eficient).

Confirmarea diagnosticului:

- *cateterismul cav* (cu recoltare de sînge la nivel suprarenal şi dozări hormonale + flebografie);

Scanned with OKEN Scanner

- *echografia, computer-tomografia* și *RMN* confirmă diagnosticul și diferențiază adenomul de hiperplazie;
- *scintigrafia cu I^{131}-colesterol* (substanță captată de tumora suprarenaliană) – după blocarea tiroidei (cu Iod) și a restului parenchimului suprarenalian cu Dexametazonă – localizează tumorile în 88% din cazuri.

Diferențierea adenomului de hiperplazie (importantă deoarece adenomul beneficiază de excizie chirurgicală) – în afara datelor oferite de metodele imagistice, se practică:

- dozarea 18-hidroxicorticosteronului (crescut doar în caz de adenom – peste 100 ng/ml);
- testul la CAPTOPRIL 25 mg p.o.: nu modifică aldosteronemia la 2h după administrare în caz de adenom (o scade în schimb în caz de hiperplazie CSR, dar și la subiecții normali);
- testul postural: după 8h de ortostatism, aldosteronemia scade în caz de adenom și crește în caz de hiperplazie CSR (și la subiecții normali).

4.2.2.3. Sindromul Cushing

Definiție: expresia clinică a excesului de hormoni corticosteroizi indiferent de cauză.

Rapel etiopatogenic

❑ *Clasificare:*
- ♦ sindroame Cushing ACTH-dependente
  - hipofizar (70% din cazuri = boala Cushing): prin hipersecreție de ACTH (adenom hipofizar corticotrop) sau CRH (hiperplazie hipofizară)
  - ectopic (15% din cazuri): tumori extrahipofizare secretante de ACTH sau CRH (de obicei evoluînd ca sindroame paraneoplazice – ex. în cancerul bronhopulmonar)
  - iatrogen (excepțional);
- ♦ sindroame Cushing ACTH-independente
  - tumori suprarenaliene benigne (adenom în 10% din cazuri) sau maligne (carcinom în sub 10% din cazuri)
  - iatrogen: supradozaj de glucocorticoizi.

❑ *Mecanismele HTA*
- ◊ exces de mineralocorticoizi: mai marcat în formele neoplazice, în care de obicei ARP este supresată;
- ◊ efect glucocorticoidic:
  - efect minim de tip mineralocorticoid
  - stimularea SRAA (prin creșterea producției hepatice de angiotensinogen)
  - creșterea sensibilității vasculare la vasopresoarele endogene
  - scăderea sintezei mediatorilor vasodilatatori (PG, kinine)
  - creșterea debitului cardiac.

Prezumția diagnostică: HTA (doar în 75% din cazuri) +
- obezitate facio-tronculară;
- modificări cutanate: pletoră, vergeturi, hirsutism;
- osteoporoză;
- astenie musculară;
- hiperglicemie.

Confirmarea diagnosticului:

❍ Metode biologice:
- ☆ confirmarea hipercortizolismului
  - hipercortizolurie (N < 100 μg/24h) = *test screening* (normalitatea sa exclude hipercortizolismul)
  - hipercortizolemie (N < 25 μg/dl) – normalitatea *nu* exclude hipercortizolismul, de aceea se dozează repetat, la 4-6h (în sindromul Cushing se pierde ciclul nictemeral);
- ☆ stabilirea etiologiei
  - dozarea ACTH bazal (crescut în formele ACTH-dependente)
  - testul de supresie cu DEXAMETAZONĂ:
    - * administrat 1 mg la ora 23, scăderea cortizolemiei matinale infirmă sindromul Cushing
    - * administrat 8 mg × 2 zile, cortizolemia nu este influențată în sindromul Cushing și scade în boala Cushing (dar și la subiecții normali);
- ☆ stabilirea sediului leziunii ← dozarea selectivă a ACTH prin cateterism de sinus pietros inferior în boala Cushing.

❍ Metode imagistice:
- ❖ echografia abdominală (evidențiază tumorile SR);
- ❖ CT sau, mai bine, RMN hipofizară (deoarece 90% dintre adenoame au ∅ < 1 cm);
- ❖ scintigrafia cu I^{131}-colesterol (poate localiza și țesutul corticosuprarenalian ectopic);
- ❖ Rx sau CT toracică în caz de tumori extrahipofizare ACTH-dependente (paraneoplazice).

4.2.3. HTA de cauză cardiovasculară

4.2.3.1. Coarctația de aortă

Definiție: malformație congenitală caracterizată prin HTA în jumătatea superioară a corpului, cu HVS și circulație colaterală compensatorie arterială toracică consecutivă; asocierea persistenței canalului arterial sau/și a foramen ovale poate favoriza HTAP prin flux crescut stînga-dreapta.

Diagnostic:
- *clinic:*
  - ◊ asimptomatic (majoritatea cazurilor) sau
  - ◊ sindrom hipertensiv (jumătatea superioară a corpului) cu cefalee + epistaxis + amețeli +
    - circulație colaterală toracică
    - pulsații intercostale sau periscapulare
    - freamăt suprasternal
    - suflu sistolic subclavicular/interscapulo-vertebral
    - suflu continuu intercostal
  - ◊ HTA (mai mare la brațul stîng decît la cel drept) + puls radial puternic
  - ◊ hTA și puls slab la femurale (parvus et tardus);
- *ECG:* HVS → BRS (la copii HVS + HVD!);
- *Echo* (inclusiv Doppler): evidențiază HVS, precum și stenozele vasculare;
- *Rx:*
  - ◊ HVS

Scanned with OKEN Scanner

- ◊ Ao ascendentă dilatată + dilatație pre- și poststenotică
- ◊ eroziuni costale (semnul Rosler)
- ◊ amprentă la examenul baritat al esofagului;

- *cateterism + aortografie* (*GOLDEN STANDARD*):
  - ◊ sediul și întinderea stenozei
  - ◊ gradientul presional
  - ◊ circulație colaterală (angiografie prin substracție digitală)
  - ◊ leziuni coronariene asociate
  - ◊ alte malformații asociate: stenoză aortică (bicuspidie), persistența canalului arterial, defect septal ventricular, transpoziția marilor vase.

Complicații:

1. insuficiență ventriculară stîngă;
2. endocardită bacteriană;
3. disecție de aortă → ruptura aortei;
4. hemoragie cerebrală (în cazul asocierii cu anevrisme cerebrale).

4.2.3.2. **BAV gr. III:** bradicardie extremă → HTA cu diferențială mare (cu efect compensator parțial asupra debitului cardiac).

4.2.3.3. **Insuficiența aortică** (HTA cu diferențială mare).

4.2.4. HTA de cauză medicamentoasă

Medicamente care, în administrare cronică, pot crește valorile tensionale:

- ◊ corticoterapia;
- ◊ steroizii anabolizanți;
- ◊ estroprogestativele (inclusiv anticoncepționale);
- ◊ simpaticomimeticele (inclusiv EFEDRINA sub formă de picături decongestionante nazale);
- ◊ amfetaminele;
- ◊ antiinflamatoarele nesteroidiene;
- ◊ antidepresivele triciclice;
- ◊ ciclosporina;
- ◊ eritropoietina.

5. DIAGNOSTICUL COMPLICAȚIILOR

5.1. Complicațiile cardiace – cardiopatia hipertensivă: asociază *hipertrofie ventriculară* (inițial concentrică sau predominant septală, tardiv excentrică, dilatativă) cu *insuficiență coronariană* cauzată atît de favorizarea leziunilor aterosclerotice ale coronarelor mari, cît și de maldistribuția microcirculației, creșterea masei miocardice neînsoțindu-se de suplimentarea rețelei capilare prin vase de neoformație. Inițial, hipertrofia compensatorie se însoțește de prezervarea funcției cardiace, ulterior aceasta este afectată, mai întîi prin alterarea funcției diastolice, rigidizarea masei ventriculare (prin creșterea masei musculare, fibroză interstițială și diminuarea volumului cavității) determinînd scăderea relaxării și umplerii diastolice (scăderea volumului terminal diastolic); ulterior este afectată și funcția sistolică (inotropismul); în final, se poate ajunge la aspect de *cardiomiopatie dilatativă hipokinetică*, manifestată prin insuficiență cardiacă, aritmii și fenomene ischemice silențioase sau dureroase (inclusiv infarct). De aceea, regresia HVS prin medicație antihipertensivă constituie un obiectiv prioritar; deși majoritatea acestor medicamente ar putea reduce masa ventriculară, doar diureticele kalium-economizatoare și inhibitorii ECA ar reduce și fibroza interstițială (nu numai masa miocitară).

5.2. Complicațiile renale – nefroangioscleroza hipertensivă: avînd ca substrat leziuni de hialinoză și scleroză glomerulară, dar și atrofii tubulare și scleroză interstițială, poate conduce la IRC (responsabilă de 20% din decese); determină hematurie microscopică, microalbuminurie, ulterior scăderea capacității de concentrare și reducerea clearance-ului creatininei.

5.3. Complicațiile cerebrale

Traumatizarea hemodinamică produsă de creșterea regimului presional favorizează dezvoltarea precoce a aterosclerozei, producerea de microanevrisme prin necroza fibrinoidă a mediei și pierderea capacității de autoreglare a circulației cerebrale, producînd:

5.3.1. Hemoragiile cerebrale și cerebro-meningee

5.3.2. Ramolismentele cerebrale (dezvoltate pe ulcerații ateromatoase) sau ischemice (în condițiile prăbușirii TA pe fond de ateroscleroză cu îngustarea consecutivă a lumenului).

5.3.3. Atacurile ischemice tranzitorii (AIT): deși reversibile (în 24h), anunță un accident cerebrovascular major ulterior (în 1/3 din cazuri).

5.3.4. Encefalopatia hipertensivă: avînd ca substrat edemul cerebral, apare în special în HTA malignă, manifestîndu-se prin cefalee intensă, greață, vărsături, convulsii tonico-clonice; edemul papilar și retinian la examenul fundului de ochi confirmă diagnosticul.

5.3.5. Retinopatia hipertensivă

5.4. Alte complicații vasculare

5.4.1. Arteriopatia obliterantă a membrelor inferioare

5.4.2. Anevrismul disecant de aortă

5.4.3. Rupturile vasculare cu hemoragii exteriorizate consecutive (epistaxis, hematemeză, melenă, hemoptizii)

5.5. Complicațiile metabolice: insulinorezistența și diabetul zaharat tip 2.

6. STRATIFICAREA RISCULUI PENTRU CUANTIFICAREA PROGNOSTICĂ

Strategia terapeutică actuală, conform recomandărilor *OMS* și ale *Societății Internaționale de HTA* (1999) nu mai abordează problema doar din punctul de vedere al nivelului TA, ci în contextul complex al factorilor de risc vascular, ceea ce permite stratificarea în 4 niveluri de risc în funcție de posibilele evenimente majore cardiovascu-

Scanned with OKEN Scanner

FACTORI DE RISC CARDIOVASCULAR	AFECTAREA ORGANELOR-ŢINTĂ	PATOLOGIE ASOCIATĂ
I. Factori care stratifică riscul: • nivelul TAs şi TAd (gr. 1-3); • bărbaţi > 55 de ani; • femei > 65 de ani; • fumatul; • hipercolesterolemia > 250 mg/dl; • diabetul zaharat; • AHC de boli cardiovasculare premature. **II. Alţi factori prognostici defavorabili:** • HDL-C scăzut; • LDL-C crescut; • microalbuminuria (la DZ); • toleranţa la glucoză afectată; • obezitatea; • sedentarismul; • hiperfibrinogenemia; • grup socio-economic cu risc înalt; • grup etnic cu risc înalt; • zonă geografică cu risc înalt.	◊ HVS (Rx, ECG, echo) atestată; ◊ proteinurie sau/şi uşoară hipercreatininemie (1,2-2 mg/dl); ◊ plăci aterosclerotice atestate (Rx sau echo): carotide, femurale, iliace, aortă; ◊ îngustare focală sau generalizată a arterelor retiniene. N.B. Corespunde cu stadiul II – OMS.	**Boli cerebro-vasculare** ♦ AVC ischemic (stroke); ♦ hemoragie cerebrală; ♦ atac ischemic tranzitoriu (AIT). **Boli cardiace** ♦ infarct miocardic; ♦ angină; ♦ revascularizaţie coronariană; ♦ insuficienţă cardiacă congestivă. **Boli renale** ♦ nefropatie diabetică; ♦ IRC (creatininemie > 2 mg/dl). **Boli vasculare** ♦ anevrism disecant; ♦ arteriopatie simptomatică. **Retinopatie vasculară avansată** ♦ hemoragii şi exsudate; ♦ edem papilar. N.B. Corespund stadiului III – OMS.

Tabelul 22.2
Factorii prognostici în HTA – OMS (WHO-ISH) – 1999

ALŢI FACTORI DE RISC SAU PATOLOGIE ASOCIATĂ	TA (mm Hg)		
	GRAD 1 (HTA uşoară) TAs = 140-159 sau TAd = 90-99	GRAD 2 (HTA moderată) TAs = 150-179 sau TAd = 100-109	GRAD 3 (HTA severă) TAs = 180 TAd = 110
I. FR = 0	*RISC JOS*	*RISC JOS*	*RISC JOS*
II. FR = 1-2	*RISC MEDIU*	*RISC MEDIU*	*RISC MEDIU*
III. FR ≥ 3 sau DZ/TOG↓	*RISC ÎNALT*	*RISC ÎNALT*	*RISC ÎNALT*
IV. Patologie asociată	*RISC FOARTE ÎNALT*	*RISC FOARTE ÎNALT*	*RISC FOARTE ÎNALT*

Tabelul 22.3
Stratificarea riscului pentru cuantificare prognostică – OMS, 1999

lare (moarte subită, AVC nefatal, IMA nefatal) în următorii 10 ani:

- ➲ grup de risc redus < 15%;
- ➲ grup de risc mediu 15-20%;
- ➲ grup de risc înalt 20-30%;
- ➲ grup de risc foarte înalt > 30%.

PROFILAXIE

Definirea factorilor care trebuie preveniţi şi corectaţi a condus la elaborarea unor PROGRAME PREVENTIVE de măsuri care ar necesita însă aplicare încă din copilărie la persoanele predispuse sau, mai precis, la familiile cu risc crescut:

- reducerea consumului de sare la întreaga familie la cca 3-5 g/zi/persoană;
- prevenirea apariţiei şi reducerea excesului ponderal printr-o alimentaţie echilibrată, cu scăderea aportului caloric, asociată cu o activitate fizică zilnică adecvată (exerciţii fizice, plimbări în aer liber etc.);
- prevenirea şi combaterea fumatului;
- prevenirea şi combaterea consumului de alcool şi a excesului de cafea;
- evitarea stărilor de stres printr-un mod de viaţă echilibrat (în familie şi societate), precum şi prin evitarea stărilor conflictuale.

Condiţii:

- ♦ cooperare strînsă părinţi – profesori – medici;
- ♦ utilizarea mass-media pentru educaţia sanitară.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

Condiţiile unei terapii antihipertensive eficiente:

1° evaluarea diagnostică şi încadrarea corectă a cazului;

2° individualizarea corectă a schemelor terapeutice;

3° tratament continuu şi sub control medical.

Nivelul-ţintă al TA diferă în funcţie de factorii de risc şi patologia asociată:

- ☐ **la vîrstnici** → cel puţin TA înalt-normală (130-139/85-95 mm Hg);
- ☐ **la tineri şi pacienţi de vîrstă medie** → TA optimală sau normală (120-130/80-85 mm Hg);
- ☐ **la diabetici** → TA optimală (< 120/80 mm Hg).

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Este necesar indiferent de stadiu! În stadiul incipient poate reprezenta, dacă este corect aplicat, unica măsură terapeutică necesară:

- **evitarea eforturilor fizice** intense sau/şi prelungite (risc de AVC, IMA, hemoragii);
- **evitarea surmenajului intelectual** şi a **stărilor conflictuale**, utilizarea tehnicilor de **relaxare** şi, la nevoie, a **sedativelor**;
- **suprimarea fumatului** (factor major de risc coronarian);
- **reducerea consumului de alcool** sub 30 ml/zi (calculat după numărul de grade (procente de alcool la 100 ml de băutură): 100 ml vodcă 40° = 40 ml alcool + 60 ml apă, 1000 ml vin 12° = 120 ml alcool + 880 ml apă, **cafea** (mx. 2 cești/zi, evitînd consumul de cafea concentrată, mai ales pe stomacul gol), **ceai, cacao**;
- **reducerea consumului de sare** (1/3 din hipertensivi îşi pot normaliza valorile TA numai prin regim igieno-dietetic + sedative); raţia obişnuită de NaCl fiind de 10-14 g/zi, este posibilă realizarea dietei hiposodate prin excluderea alimentelor cu conţinut excesiv de sare (murături în saramură, măsline, conserve, telemea, peşte sărat, mezeluri etc.), menţinerea doar a sării intrinseci aflată în alimente (1/3) şi renunţînd la sarea care se adaugă la preparare (1/3), precum şi la sarea care se adaugă habitual la consum (1/3); *atenţie* la alimentele conservate care au, de obicei, un conţinut crescut de NaCl şi, de asemenea, de alte săruri conservante bogate în Na^+ (bicarbonat sau salicilat de sodiu), precum şi la apele minerale hipertone!
- **aportul de lichide** se face după sete (dacă se respectă regimul desodat), dar administrarea se va face fracţionat, fără a depăşi 200 ml la o priză (altfel există riscul creşterii bruşte a TA);
- **combaterea excesului ponderal** prin evitarea sau reducerea alcoolului şi alimentelor bogate în condimente, grăsimi, făinoase, cartofi, pîine, dulciuri concentrate;
- **excluderea medicaţiei hipertensive** (pe cît posibil): corticoizi, contraceptive, medicaţie hipersodată;
- **echilibrarea diabetului zaharat** (factor major de risc coronarian).

N.B. a) La nonconsumatorii de cafea, consumul a 3 cafele/zi are un efect patent de creştere a TA, dar nu şi la consumatorii habituali la care există deja instalată tahifilaxia (Kaplan, 1988).

b) Aportul oral (alimentar sau chiar medicamentos) crescut de K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+} ar avea efect antihipertensiv.

c) Efortul fizic (activitatea sportivă în condiţii de antrenament dozat, dar nu de performanţă) ar avea efect benefic antihipertensiv; se recomandă însă numai în cazurile fără nici un semn de visceralizare (stadiul I).

d) Restricţia de sare ar fi benefică doar cînd este excesivă, ceea ce nu se poate realiza practic; răspunsul hipertensivilor la restricţia de sare este variabil şi îi clasifică în 2 categorii: *"salt-responsivi"* şi *"non-salt-responsivi"*; Sir Pickering, unul din marii specialişti mondiali în HTA, afirma chiar că dieta hiposodată face viaţa bolnavului şi a anturajului insuportabilă, iar convingerea că recomandările medicului vor fi respectate este iluzorie.

2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Obiective:

1) normalizarea valorilor TA;

2) reducerea masei VS;

3) prevenirea şi tratamentul complicaţiilor.

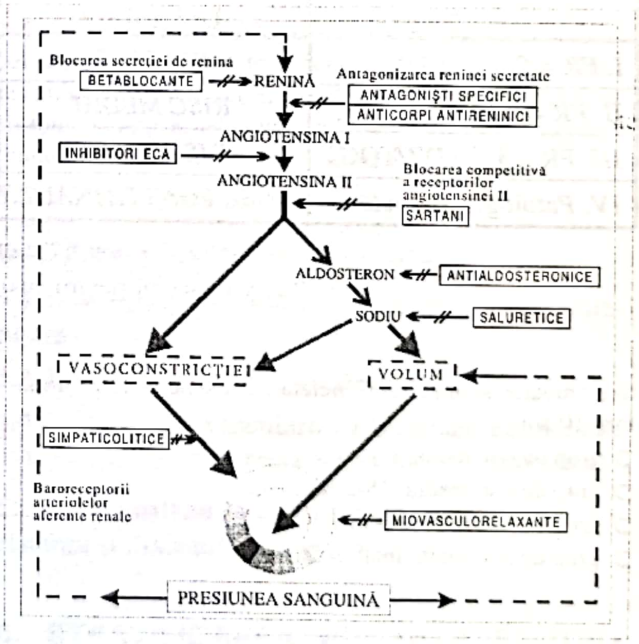


Figura 22.2
Ipoteza Laragh asupra rolului SRAA în patogenia HTA şi punctele de impact ale medicaţiei (modificat de noi)

Principii:

- nu există tratament standard, ci trebuie să fie riguros **individualizat**;
- tratamentul trebuie să fie **zilnic** şi **neîntrerupt** (chiar

Scanned with OKEN Scanner

dacă la control se găseşte TA normalizată, acest lucru înseamnă eficienţă şi nu vindecare!), **de lungă durată** (sine die), excepţie făcînd doar HTA secundară curabilă;

- administrarea terapiei se va face în **doze progresive**, pentru a stabili *DOZA MINIMĂ EFICACE*; *atenţie!* nu se va urmări reducerea spectaculoasă a TA decît în urgenţe, altfel există risc de hTA ortostatică, insuficienţă coronariană acută, ramolisment cerebral ischemic;
- **ideală este monoterapia în doză unică pro die**, dar, în locul unei monoterapii în doză masivă (cu risc crescut de efecte secundare), sunt preferabile asocierile medicamentoase (de preferinţă într-o unică tabletă);
- **asigurarea colaborării conştiente a pacientului** (deci complianţa la tratament) este esenţială pentru succesul terapeutic:
  - prevenindu-l asupra riscurilor menţinerii TA la valori crescute (spectrul hemiplegiei este de regulă mai înspăimîntător decît perspectiva morţii!)
  - necesitatea tratamentului zilnic
  - cunoaşterea medicamentului şi a posibilelor efecte secundare;
- **supravegherea eficienţei terapiei** se va face atît prin autosupraveghere, cît şi prin controale medicale periodice, şi se va referi atît la urmărirea eficienţei (TA în orto- şi clinostatism, răsunetul visceral), cît şi a toleranţei (efectele secundare);

Examene paraclinice de supraveghere:

◊ la 2-3 luni:
- ureea şi creatinina sanguină: creşterea raportului U/Cr, (faţă de valorile iniţiale) poate însemna insuficienţă renală funcţională declanşată de diuretice
- Na^+ şi K^+
- uricemia (creşte la diuretice)
- glicemia (creşte la tiazide)

◊ la 12 luni:
- FO
- Rx cord-pulmon ± Echo cardiac
- ECG

- **alegerea medicamentului** se va face în funcţie de:
  - starea clinică, biologică (renală) şi psihologică a bolnavului;
  - experienţa personală a medicului în manevrarea medicaţiei.

2.1. Arsenalul medicamentos anti-HTA

Este extrem de bogat deoarece lipseşte medicamentul ideal!

Calităţile antihipertensivului ideal:

1 - antihipertensiv, dar nu şi hipotensiv;
2 - eficient, dar blînd (să nu dea hTA ortostatică sau accidente ischemice);
3 - eficient atît per os, cît şi parenteral;
4 - durată de acţiune lungă (o unică administrare zilnică);
5 - fără efecte secundare (să nu scadă debitul cardiac şi nici debitele regionale, să nu dea retenţie salină, să nu aibă efecte metabolice nocive);
6 - să nu interfereze cu acţiunea altor medicamente;
7 - accesibilitate ca preţ şi posibilităţi de procurare.

Arsenalul terapeutic

Simpaticolitice (centrale şi periferice)
Miovasculorelaxante
Calcium-blocante
Inhibitori ai sistemului RAA
Blocanţi serotoninergici
Activatori ai canalelor de potasiu
Blocanţi endazolinici
Diuretice

2.1.1. Simpaticoliticele

2.1.1.1. Simpaticoliticele cu acţiune centrală

° **ALFA-METILDOPA** (Aldomet, Dopegyt)

Mecanism de acţiune: formare la nivel central de alfa-metil-noradrenalină (fals mediator cu afinitate superioară), cu diminuarea fluxului simpatic central → predominanţă vagală consecutivă = efect central inhibitor α-adrenergic.

Avantaje:
- poate fi administrată în IRC (scade ARP şi RVS fără a influenţa FPR);
- se poate asocia cu diureticele.

Indicaţii:
- monoterapie în HTA uşoară/medie;
- se asociază cu antihipertensive cu mecanism diferit de acţiune.

Mod de administrare:
- *per os:* 250 mg × 2/zi (1 tb = 250 mg sau 500 mg), crescînd apoi doza cu 250 mg/zi/săptămînă pînă la mx. 2000 mg/zi (4 × 500 mg/zi);
- *i.v. în urgenţă:* 250-500 mg (1 f = 250 mg) asociat cu Furosemid 40 mg (perfuzare în 60').

Efecte secundare:
- comune inhibitorilor α-adrenergici centrali:
  - uscăciunea mucoaselor
  - sedare
  - tulburări de dinamică sexuală
  - hTA ortostatică;
- specifice:
  - LES medicamentos (apar Ac antinucleari)
  - hemoliză (test Coombs direct pozitiv)
  - toxicitate hepatică (TGP ↑, bilirubinemie ↑).

Contraindicaţii:
- stări depresive severe;
- anemie hemolitică;
- hepatită cronică activă.

° **CLONIDINA** (Haemiton, Catapresan)

Mecanism de acţiune:
- central, similar cu alfa-metil-DOPA;
- stimulează α_2-receptorii presinaptici → reduce secre-

ția de catecolamine prin inhibare presinaptică a recaptării acestora (explicînd astfel fenomenul de rebound la sevraj).

Avantaje:
- poate fi administrată în IRC (scade ARP și RVS fără a influența irigația renală);
- nu influențează baroreflexul (nu dă hTA ortostatică).

Dezvantaje:
- sedare, somnolență, uscăciunea mucoaselor – efecte care scad în timp;
- tendință la rebound: la sevraj brusc, TA poate crește ca în feocromocitom (cefalee, tahicardie, palpitații, anxietate, tremurături), tratîndu-se ca și acesta cu FENOXIBENZAMINĂ sau FENTOLAMINĂ sau TOLAZOLINĂ (10 mg i.v.) *urmate* de PROPRANOLOL (5 mg i.v.);
- la doze mari, TA crește prin α-stimulare cu vasoconstricție;
- tendință la retenție hidro-salină (impune asocierea cu diuretice);
- tendință la bradicardie prin hipervagotonie (*atenție* la asocierea cu medicamentele dromotrop-negative).

Indicații:
- HTA medie/severă;
- HTA malignă;
- urgențe hipertensive (parenteral).

Mod de administrare:
- *per os:* 0,075-0,150 mg × 2-3/zi, pînă la mx. 0,300 mg × 3-4/zi;
- *transdermic:* 1 patch/zi;
- *injectabil în urgență:* 1 f = 0,150 mg i.v. lent (în 10') sau i.m. sau perfuzie i.v. (0,600 mg în 500 ml glucoză 5%) cu debit progresiv.

Contraindicație: stările depresive.

° **GUANFACINA** (Estulic)

Avantaje: administrare zilnică unică (1-2 mg seara) și efecte secundare mai reduse.

° **GUANABENZ**

Mod de administrare: inițial 8 mg × 2/zi (1 tb = 4 mg sau 8 mg sau 16 mg), crescînd apoi doza cu 4-8 mg/zi la 1-2 săptămîni pînă la mx. 64 mg/zi (majoritatea pacienților răspund la o doză de 16-32 mg/zi după 1-2 săptămîni de la inițierea tratamentului).

2.1.1.2. Simpaticoliticele cu acțiune periferică

° **GUANETIDINA** (Ismelin)

Mecanism de acțiune: inhibă eliberarea noradrenalinei la nivelul neuronilor periferici adrenergici (postganglionar).

Avantaj: efect puternic anti-HTA prin reducerea RVS.

Dezvantaje (efecte secundare):
- scade debitul cardiac și debitele regionale (renal, coronarian și cerebral) → contraindicată în insuficiența coronariană, IRC și insuficiența circulatorie cerebrală;
- blochează baroreflexele (hTA ortostatică);
- rebound la întreruperea bruscă;
- somnolență, astenie, tulburări de dinamică sexuală.

Indicații: HTA severă sau rezistentă (drog de rezervă), de regulă în asociere cu un diuretic (hidroclorotiazida) sau cu un miorelaxant.

Mod de administrare: 1 cp = 10 mg/zi dimineața (se poate crește cu cîte 10 mg/săptămînă pînă la 30 mg/zi) în priză unică.

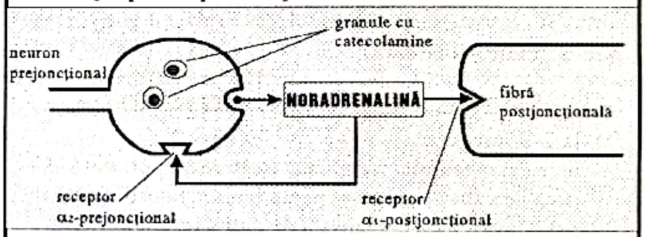
Contraindicații:
- accidente vasculare coronariene sau cerebrale recente;
- feocromocitom;
- insuficiență cardiacă congestivă globală;
- insuficiență renală.

N.B. Cu efecte asemănătoare, dar mai bine tolerate ar fi **drogurile din generația a II-a:** BETHANIDINĂ, DEBRISQUINĂ, GUANADREL.

SISTEMUL ADRENERGIC

Receptori:
- ◊ α_1 și α_2
- ◊ β_1 și β_2

* receptorii α-adrenergici:
- ⇒ α_2 – plasați presinaptic
- ⇒ α_1 – plasați postsinaptic



Excitarea neuronului simpatic presinaptic conduce la eliberare de noradrenalină din granulele de stocaj, cu dublu efect:
- asupra receptorului α_1 postsinaptic → organ efector
- asupra receptorului α_2 presinaptic → efect de feed-back negativ cu inhibarea secreției ulterioare de noradrenalină.

EFECTELE STIMULĂRII ADRENERGICE

Receptorii α_1:
- miocardici → producere de *inositol-fosfatidil* → deschiderea canalelor calcice → aflux intracelular de Ca^{2+} → activarea miofibrilelor cu:
  - *vasoconstricție coronariană*
  - *inotropism crescut.*

Receptorii α_2:
- vasculari → creșterea GTP intracelular → activarea AMP-ciclazei → restaurarea energiei celulare (AMPc ↓) → *vasoconstricție.*

Receptorii β_1:
- miocardici:
  - cronotrop (+)
  - inotrop (+)
  - dromotrop (+)
  - batmotrop (+)
  - + MVO_2 miocardic crescut.

Receptorii β_2:
- vasculari → *arteriolodilatație;*
- bronșici → *bronhiolorelaxare.*

Scanned with OKEN Scanner

2.1.1.3. Simpaticoliticele cu acţiune mixtă (centrală + periferică)

° **RESERPINA** (Hiposerpil) – alcaloid de *rauwolfia serpentina*, primul antihipertensiv eficient introdus în practică (1949).

Mecanism de acţiune:

- depleţie de noradrenalină a neuronilor postganglionari prin inhibarea captării acesteia în veziculele de depozit, expunînd-o astfel degradării prin MAO;
- depleţie centrală de catecolamine (cu efect sedativ).

Avantaje:

- administrare zilnică unică;
- nu induce hTA ortostatică;
- nu afectează notabil debitele regionale.

Mod de administrare:

- în HTA moderată, per os: 1-3 tb/zi (1 tb = 0,25 mg);
- în urgenţele hipertensive, i.v.: 1 fiolă = 2,5 mg, lent.

Dezavantaje:

- eficienţă modestă (utilizarea este în declin); creşte prin asociere cu diuretice;
- efecte secundare:
  - depresive (nu se asociază cu antidepresivele triciclice!)
  - hiperaciditate gastrică
  - sindroame extrapiramidale.

2.1.1.4. Alfa-blocantele

Blocanţii receptorilor α_1:

- *neselectivi:*
  - fenoxibenzamină
  - fentolamină
- *selectivi (α_1):*
  - prazosină
  - terazosină
  - doxazosină
  - labetalol (efect combinat $\alpha_1 + \beta$)

° **FENTOLAMINA** (Regitină)

Mecanism de acţiune: fentolamina este un derivat imidazolinic α-blocant neselectiv, deci cu acţiune pe:

- α_1-receptori → efect vasodilatator (atît arteriolar, cît şi venular) antihipertensiv;
- α_2-receptori → pierderea retrocontrolului producerii de noradrenalină → β_1-stimulare excesivă cu efect tahicardic şi de creştere a debitului cardiac şi a ARP.

Indicaţii:

- criza hipertensivă din feocromocitom;
- criza hipertensivă de rebound la clonidină;
- preoperator, la ablaţia feocromocitomului;
- test diagnostic în feocromocitom.

N.B. Nu se administrează în HTA cronică.

Mod de administrare: i.v. 1 f = 5 mg.

° **FENOXIBENZAMINA** – α-blocant neselectiv, administrabil p.o., practic ieşit din uz din cauza lipsei de selectivitate.

° **PRAZOSINA** (Minipress)

Mecanism de acţiune: prazosina este un derivat quinazolinic cu efect α_1-blocant superselectiv (la nivel postsinaptic), lăsînd neafectat retrocontrolul noradrenalinic; nu afectează debitul cardiac, debitele regionale, ARP şi nici frecvenţa ventriculară.

Avantaje:

- poate fi folosit ca monoterapie, dar şi asociat cu diuretice, betablocante, calciumblocante;
- efecte metabolice benefice (creşte HDL);
- nu reduce debitele regionale;
- efecte secundare nesemnificative (oboseală, ameţeli), exceptînd efectul primei doze: risc de hTA ortostatică şi lipotimie.

Indicaţii:

- HTA (monoterapie sau în asociere);
- HTA complicată cu: insuficienţă cardiacă, IRC, insuficienţă coronariană, astm;
- HTA din feocromocitom;
- HTA asociată sarcinei (nu are efect teratogen).

Mod de administrare: iniţial 0,5 mg seara, la culcare (pentru a preveni "efectul primei doze" = hTA ortostatică consecutivă vasodilataţiei brutale), apoi se creşte progresiv pînă la doza minimă eficientă: 0,5 mg × 2/zi × 3 zile → 1 mg × 2/zi × 3 zile → 2 mg × 2/zi × 3 zile, pînă la 4-20 mg/zi în formele medii şi 30-40 mg/zi în formele severe (1 tb = 1 mg sau 2 mg sau 5 mg).

° **TERAZOSINA** şi **DOXAZOSINA** – au mecanisme de acţiune şi eficienţă similare, cu avantajul unei administrări unice zilnice: se începe cu 0,5 mg în prima seară şi se creşte progresiv (dar cu administrare unică dimineaţa) în fiecare săptămînă → mx. 20 mg/zi (în medie 10 mg/zi).

° **URAPIDIL** (Eupressyl) 1-2 gelule/zi (1 gl = 30 mg) în administrare unică jurnalieră.

° **NICERGOLINA** (Sermion)

Mecanism de acţiune: nicergolina este un derivat semisintetic de secară cornută (generaţia a II-a) *α_1-blocant selectiv* la nivel arteriolar, cu efect:

- cerebral: creşte debitul cerebral;
- cardiac:
  - scade PTDVS
  - creşte complianţa ventriculară
  - creşte debitul cardiac sistolic
  - scade nevoia de O_2 a miocardului.

Indicaţii: HTA la vîrstnici: nu dă hTA ortostatică, reduce tulburările senzoriale (cefalee, vertij, acufene, fosfene); are şi efect antiagregant plachetar!

Mod de administrare: 1 gelulă = 5 mg × 3/zi.

2.1.1.4. Beta-blocantele

Mecanism de acţiune: similaritatea structurală cu β-agoniştii anihilează efectul catecolaminelor asupra β-receptorilor la nivel:

◊ *central* → reducerea activităţii simpatice;

Scanned with OKEN Scanner

◊ *periferic presinaptic* → inhibarea degranulării şi eliberării noradrenalinei stocate;
◊ *arteriolă aferentă* → scăderea ARP;
◊ *baroreceptori* → creşterea sensibilităţii pentru sesizarea modificărilor TA;
◊ *miocardic* → reducerea debitului cardiac prin efect cronotrop (-) şi inotrop (-).

Deşi β2-blocajul periferic are efect vasoconstrictor (deoarece lasă liberi, necontracaraţi α1-receptorii), celelalte efecte contracarează acest fenomen, determinînd reducerea TA.

Indicaţii:
- ca monoterapie de linia I în special la tineri hiperreninemici;
- asociat în biterapie vasodilatatoarelor pentru a bloca reflexul tahicardizant;
- HTA hiperreninemică (asociat în HTA malignă);
- HTA + aritmii/angor de efort (scade necesarul de O_2 coronarian);
- HTA + sindrom hiperkinetic (inclusiv hipertiroidia);
- HTA + anxietate marcată (cu tremor, transpiraţii, tahicardie);
- HTA perioperatorie;
- criza HTA din feocromocitom (dar numai *după* administrarea de α-blocant).

Alegerea betablocantului depinde de:
- *cardioselectivitate (CS)* – blocajul β_2 putînd produce efecte secundare: bronhoconstricţie, coronarospasm, arterioloconstricţie;
- *activitatea simpatică intrinsecă (ASI)* care diminuă efectul cronotrop (-) şi inotrop (-), precum şi deprimarea ARP, permiţînd administrarea la pacienţii cu bradicardie sau constricţie periferică:

CS	NESELECTIVE		SELECTIVE	
ASI	(-)	(+)	(-)	(+)
DROGUL	PROPRANOLOL TIMOLOL SOTALOL NADOLOL	PINDOLOL CARTEOLOL PENBUTOLOL ALPRENOLOL OXPRENOLOL	ATENOLOL ESMOLOL METOPROLOL BISOPROLOL BETAXOLOL	ACEBUTOLOL PRACTOLOL CELIPROLOL

Tabelul 22.4
Clasificarea Kaplan (1990)

Efecte negative şi contraindicaţii:
- bronhospasmul le contraindică la astmatici;
- efectul inotrop (-) le contraindică în insuf. cardiacă;
- efectul cronotrop (-) le contraindică în bradicardia sinusală;
- efectul dromotrop (-) le contraindică în blocurile a-v;
- blocarea reacţiei adrenergice la hipoglicemie (atît a reacţiei hormonale hiperglicemiante de contrareglare, cît şi a fenomenelor de însoţire: tahicardie, tremurături, transpiraţii) le contraindică la diabeticii aflaţi sub tratament cu insulină;
- efecte depresive legate probabil de liposolubilitatea betablocantului care permite traversarea barierei hematoencefalice (singurele betablocante hidrosolubile care ar putea fi administrate în aceste situaţii sunt Atenololul şi Nadololul);
- efectul de rebound la suprimarea drogului impune prudenţă la sevraj (privarea de mesaje adrenergice a celulei determină multiplicarea şi sensibilizarea receptorilor respectivi); suprimarea drogului în această situaţie va face ca influxul adrenergic normal să determine răspuns presional excesiv: suprimarea bruscă a betablocantelor în HTA cu ateroscleroză coronariană asociată poate determina criză de angor şi chiar IMA!

Mod de administrare: în monoterapie – se începe cu doze mici (dar nu sub un anumit prag!), crescute progresiv la 5-7 zile:

PROPRANOLOL	80 → 240 mg/zi	cele mai folosite
METOPROLOL	100 → 300 mg/zi	
ATENOLOL	100 → 200 mg/zi	
NADOLOL	40 → 80 mg/zi	
SOTALOL	160 → 320 mg/zi	
ACEBUTOLOL	400 → 800 mg/zi	
ALPRENOLOL	50 → 200 mg/zi	
OXPRENOLOL	80 → 160 mg/zi	

Betablocantele cu efect vasodilatator

Betablocantele clasice pot uneori creşte RVP şi reduce debitul cardiac (ceea ce explică senzaţia de fatigabilitate la unii pacienţi). Recent au fost introduse β-blocante cu cert efect vasodilatator asociat:

1) β-blocante vasodilatatoare prin α_1-blocaj concomitent:

° **LABETALOL** (Trandate)

Mecanism de acţiune: α_1-blocant selectiv + β-blocant neselectiv: scade RVS şi debitul cardiac, fără a creşte FV şi ARP.

Avantaj: nu dă rebound.

Indicaţii:
- HTAE, ca monoterapie sau asociat cu diuretice;
- urgenţele hipertensive;
- criza din feocromocitom;
- HTA asociată cu fenomene Raynaud.

Mod de administrare:
- cronică, per os: 400-800-1600 mg/zi (1 tb = 200 mg);
- în urgenţă, i.v.: 20 mg în bolus, repetabil la fiecare 10' pînă la eficienţă (mx. 300 mg), urmat de perfuzie în doză de întreţinere de 80 mg/h (1 f = 100 mg).

Dezavantaj: hTA ortostatică.

° **CARVEDILOL** 50 mg/zi (preferabil 25 mg/12h), la nevoie doza putîndu-se dubla; nu are efecte dismetabolice; asocierea cu hidroclorotiazidă 25 mg/zi îi creşte eficienţa; în plus, ar reduce microalbuminuria.

° **BUCINDOLOL** 200 mg/zi.

2) β-blocante vasodilatatoare prin stimularea sintezei NO:

° **NEBIVOLOL**

Mecanism de acţiune: β_1-blocant hiperselectiv (β_1/β_2 >

290), fără activitate simpatică intrinsecă, avînd în același timp acțiune miovasculorelaxantă prin stimularea sintezei de NO (și deci relaxarea celulelor musculare netede → efect vasodilatator arterial și venos).

Avantaje:
- toleranță bună;
- absența efectelor secundare metabolice.

Indicații: HTA ușoară și medie.

Mod de administrare: 5 mg/zi.

2.1.2. Miovasculorelaxantele

Acționează direct pe fibra musculară netedă, dar reducerea tensiunii arteriale induce *procese compensatorii*:
- tahicardie reflexă cu creșterea debitului cardiac
- creșterea ARP cu retenție hidro-salină secundară

ceea ce le limitează eficiența dacă sunt administrate în monoterapie, deci vor fi asociate obligatoriu cu saluretice + betablocante.

° **HIDRALAZINA** (Nepresol, Adelphan, Hipopresol) – introdusă de mult timp în tratamentul HTA (al doilea medicament după Reserpină, în ordine cronologică), a fost readus în actualitate de cînd asocierea cu betablocantele și diureticele îi previne efectele secundare și îi crește eficiența.

Mecanism de acțiune:
- crește AMPc;
- inhibă sinteza PG F_2.

Avantaje:
- crește atît debitul cardiac, cît și debitele regionale renal (FPR) și cerebral;
- scade RVP.

Indicații:
- HTA + IRC;
- HTA + insuficiență circulatorie cerebrală;
- HTA + insuficiență cardiacă.

Mod de administrare:
- cronic, per os: progresiv, 25-100 mg/zi (1 tb = 25 mg sau 50 mg), mx. 300 mg/zi;
- în urgență, i.v.: 1 f = 25 mg.

Efecte secundare:
- retenție hidro-salină (contracarabilă prin asociere cu diuretice);
- crește reflex activitatea beta-adrenergică (tahicardie, cefalee, eritem, criză de angor) – contracarabilă prin asociere cu betablocante;
- LES iatrogen (numai în administrările prelungite cu doze peste 100 mg/zi).

° **DIAZOXID** (Hyperstat)

Mecanism de acțiune: crește AMPc celular și blochează transportul transmembranar de Ca^{2+}, cu scăderea rapidă a RVP (deci a TA).

Avantaje:
- efect ultrarapid (util în urgențele cu risc vital!) care apare la 30-60" și durează 30-360';
- efecte secundare minore (hiperglicemie pasageră).

Mod de administrare: exclusiv i.v., ultrarapid (în mx. 1'), 1 f = 300 mg (20 ml), repetabil la nevoie pînă la mx. 1200 mg/zi; produce necroză în cazul injectării paravenoase.

° **MINOXIDIL** (Loniten)

Mecanism de acțiune: asemănător cu al hidralazinei, impune, și în acest caz, asocierea cu betablocante și diuretice.

Avantaje:
- eficient în toate formele și stadiile HTA, indiferent de etiologie (nu există practic rezistență la Minoxidil!);
- durată lungă de acțiune (cca 24h), deci administrare unică zilnică!

Indicații (antihipertensiv de rezervă):
- HTA severă, rezistentă;
- HTA malignă;
- HTA + IRC (nu afectează FPR).

Mod de administrare: per os 10-40 mg/zi (1 tb = 5 mg sau 10 mg) în priză unică.

Efecte secundare:
- hirsutism (efect nehormonal);
- retenție hidrosalină.

° **NITROPRUSIAT DE SODIU** (Nipruss, Nipride)

Mecanism de acțiune: vasodilatator puternic (probabil prin blocaj calcic), cu efect pe etajul arteriolar (antihipertensiv) și venular (scade PVC), dar cu creștere reflexă a FV și ARP.

Indicații: marile urgențe hipertensive cu risc: encefalopatie hipertensivă, hemoragie cerebrală, decompensare cardiacă + EPA, glomerulonefrită acută, IMA (scade consumul de O_2 miocardic).

Mod de administrare: se dizolvă o fiolă (1 f Nipride = 50 mg, 1 f Nipruss = 60 mg) în 500 ml glucoză 5% (*atenție:* soluția preparată nu se păstrează mai mult de 24h!), protejînd flaconul împotriva luminii cu hîrtie neagră sau staniol (foto-ecranaj); se administrează în ritm de 0,3-8 μg/kgc/min (în medie 3 μg/kgc/min), folosind de preferință un microregulator de debit; doza totală mx. = 300 mg.

Dezavantaj: efectul este limitat la durata perfuziei (permite însă cîștigul timpului necesar pînă la intrarea în acțiune a celorlaltor antihipertensive).

Efecte secundare:
- greață, transpirații, anxietate, cefalee;
- dureri anginoase (prin furt coronarian).

Tratamentul în caz de supradozaj:
1. întreruperea administrării;
2. perfuzie rapidă (15') cu *hidroxicobalamină* în doză dublă față de cantitatea de nitroprusiat administrată (100 mg în 100 ml glucoză 5%, soluție foto-ecranată și preparată imediat înaintea perfuzării); mecanism: cianurile libere rezultate în urma metabolizării nitroprusiatului se fixează pe vitamina B_{12}, rezultînd ciancobalamină netoxică și care se elimină rapid;
3. perfuzie concomitentă sau imediat ulterioară cu *tiosulfat de sodiu* (12,5 g în 50 ml glucoză 5% în 15')

Scanned with OKEN Scanner

pentru compensarea epuizării iatrogene a tiosulfatului endogen care asigură detoxifierea cianurilor.

2.1.3. Inhibitorii ECA

Mecanism de acţiune: inhibarea conversiei angiotensinei I în angiotensină II are ca efecte:
- excluderea efectului vasoconstrictor al angiotensinei II → vasodilataţie (fără tahicardie reactivă);
- scade secreţia de endotelină (vasoconstrictor foarte puternic);
- reducerea sintezei de aldosteron → scăderea retenţiei hidrosaline;
- blocarea degradării bradikininei → efect vasodilatator;
- stimularea producerii de prostaglandine: PG E_2 (vasodilataţie) + PG I_2.

N.B. a) ultimul efect, ca şi inhibarea secreţiei locale de angiotensină II la nivel tisular (miocardic şi arteriolar), explică eficienţa inhibitorilor ECA şi în formele hiporeninemice;

b) un alt avantaj este capacitatea de a favoriza regresia HVS şi a remodelării vasculare dependentă de angiotensina II (atît masa miocitară, cît şi fibroza asociată).

Indicaţii:
- HTA moderată (în monoterapie – eficienţă în 70% din cazuri);
- HTA severă (în asociere cu diuretice, betablocante, calciumblocante, simpaticolitice centrale);
- HTA complicată sau asociată cu:
  - IRC compensată sau hemodializată (reduce presiunea intraglomerulară)
  - insuficienţă cardiacă (scade postsarcina)
  - IMA (influenţează remodelarea post-infarct)
  - stenoza unilaterală a arterei renale (cu ARP↑)
  - DZ (cresc sensibilitatea la insulină şi ameliorează nefropatia diabetică);
- HTA sistolică la vîrstnici.

Mod de administrare:

CAPTOPRIL	37,5-150 mg/zi	3 prize/zi
ENALAPRIL	10-40 mg/zi	1-2 prize/zi
LISINOPRIL	10-40 mg/zi	priză unică/zi
FOSINOPRIL	10-40 mg/zi	
PERINDOPRIL	4-8 mg/zi	
RAMIPRIL	2,5-10 mg/zi	
QUINAPRIL	4-20 mg/zi	
CILAZAPRIL	2,5-20 mg/zi	
BENAZEPRIL	10-20 mg/zi	
TRANDOLAPRIL	2-4 mg/zi	

Efecte secundare:
- hTA ortostatică (efectul primei doze);
- hiperkaliemie (prin hipoaldosteronism);
- tuse (prin creşterea bradikininei);
- greaţă, diaree;
- neutropenie;
- hipoglicemie (creşte sensibilitatea la insulină).

N.B. Nu au efecte metabolice sau nervoase.

Contraindicaţii:
- sarcină (trimestrul II-III);
- stenoza arterelor renale bilaterală sau unilaterală pe rinichi unic (risc de IRA prin reducerea presiunii de filtrare);
- IRC severă (din cauza efectului hiperkalemiant).

Eficienţă:
- maximă după cca 2 săptămîni de tratament;
- inhibitorii ECA reprezintă o medicaţie de primă linie, eficientă, cu efecte secundare reduse, dar cost ridicat.

2.1.4. Calcium-blocantele

Concept introdus de Fleckenstein & Godfreind, blocarea canalelor calcice, deci a influxului de Ca^{2+}, deprimă cuplarea excitaţiei cu contracţia, avînd efecte:
- vasculare → vasodilataţie predominant arteriolară (inclusiv coronariană);
- miocardice: → inotrop (–)
  → dromotrop (–)
  → cronotrop (–).

A. Dihidropiridinele au efecte vasculare notabile şi efecte miocardice neglijabile.

Cap de serie: NIFEDIPINA (Adalat) 10-20 mg × 4/zi

Componenţi:
NICARDIPINA (Antagonil) 50 mg × 2/zi
NITRENDIPINA (Loxen) 10-20 mg × 2/zi
NISOLDIPINA (Baymycard) 5 mg × 2/zi
ISRADIPINA (Lomir) = 5 mg (o dată/zi)
FELODIPINA (Plendil) 5-10 mg (o dată/zi)
LACIDIPINA (Motens) 4 mg (o dată/zi)
AMLODIPINA (Norvasc) 5-10 mg (o dată/zi)

Efecte secundare:
- cefalee, vertij;
- flushing;
- edeme periferice.

° NIFEDIPINA (Adalat)

Avantaje:
- unicul antihipertensiv utilizabil sublingual în urgenţe;
- efecte secundare minore: cefalee, flushing, greaţă, tahicardie reflexă (asocierea β-blocantelor este benefică), retenţie hidrosalină (asocierea salureticelor este benefică) sau hTA ortostatică (rareori, la vîrstnici) impunînd reducerea dozei;
- efecte metabolice neglijabile.

Indicaţii:
- ca monoterapie de primă intenţie în HTA hiporeninemică;
- în asociere (cu betablocante, metil-DOPA, diuretice) în caz de feocromocitom cu HTA permanentă, IRC (metabolizare exclusiv renală), angor vasospastic, IVS;
- în urgenţe: 20 mg (2 tb) sublingual (scoate bolnavul din zona de pericol), repetabil la 20' în caz de efect nesatisfăcător.

Mod de administrare:
- ca tratament de fond: 1 tb = 10 mg la 6h sau 1 tb-retard = 20 mg la 12h sau 1 tb RR = 30 mg la 24h;

Scanned with OKEN Scanner

- în urgență: vezi mai sus (nu se administrează tablete retard).

N.B. Afirmarea de către unele studii a creșterii mortalității cardiovasculare la pacienții tratați cronic cu nifedipină a condus la rețineri în utilizarea acesteia (nu însă și pentru formele retard), cu excepția urgențelor.

° **AMLODIPINA** ar fi de aceea preferabilă, având și avantajul unei unice administrări zilnice (1 cp = 5 mg sau 10 mg), ceea ce îmbunătățește complianța la tratament.

B. Fenilalkilaminele (cap de serie – VERAPAMIL) și
C. Benzotiazepinele (cap de serie – DILTIAZEM)
au efecte vasodilatatoare mai modeste, dar efecte miocardice notabile (în special Verapamilul).

° **VERAPAMIL** (Isoptin)

Mod de administrare: per os 40-60 mg × 3-4/zi (1 tb = 40 mg sau 60 mg) sau 1 tb-retard = 240 mg/zi.

Avantaje:
- ar crește HDL-colesterolul (mai precis $ApoA_{II}$);
- ar scădea depozitarea Ca^{2+} în pereții vasculari;
- ar reduce HVS odată cu scăderea tensiunii arteriale.

Dezavantaje:
- deprimarea inotropismului și scăderea clearance-ului digoxinului (risc de intoxicație digitalică → reducerea dozei la 50%) impune prudență în caz de IC;
- deprimarea conductibilității îl contraindică în BAV gr. II-III, SSS, TPA/FbA + WPW;
- trece în laptele matern (contraindicat în perioadele de alăptare);
- încetinirea tranzitului intestinal;
- asocierea i.v. cu β-blocantele este strict contraindicată!

° **DILTIAZEM** (Dilzem)

Mod de administrare: per os 40-90 mg × 3-4/zi (1 tb = 60 mg sau 90 mg sau 120 mg) sau 1 tb-retard = 150 mg sau 300 mg (o dată/zi).

Avantaje/dezavantaje: asemănătoare cu ale verapamilului.

Indicațiile generale ale calciumblocantelor în HTA:
- HTA ușoară/medie (în monoterapie);
- HTA severă (în asociere cu diuretice, simpaticolitice, betablocante, inhibitori ECA);
- HTA asociată cu fenomene vasospastice (angor Prinzmetal, sdr. Raynaud);
- HTA la vîrstnici cu insuficiență circulatorie cerebrală;
- HTA la diabetici;
- HTA hiporeninemică;
- HTA asociată cu tahiaritmii.

2.1.5. Diureticele

Mecanisme de acțiune:

Rolul-cheie al Na^+ în patogenia HTA, deși incontestabil, încă nu este complet elucidat. Elementul declanșator ar fi o anomalie a capacității renale de excreție a Na^+, care ar antrena:

1) hipervolemie pasageră (rapid compensată printr-o hipersecreție de inhibitori circulanți ai Na^+-K^+-ATP-azei, cu reducerea consecutivă a reabsorbției Na^+ la nivelul tubului proximal;
2) creșterea Na^+ în celulele endoteliale care ar bomba spre lumenul vascular, reducîndu-i diametrul;
3) creșterea Na^+ și Ca^{2+} intracelular în fibrele musculaturii netede arteriolare, ceea ce ar determina:
   a) creșterea tonusului bazal al musculaturii arteriolare;
   b) hiperreactivitate la stimulii vasoconstrictori.

Consecințe hemodinamice:
- creșterea RVP;
- reducerea complianței pereților vasculari.

Administrarea diureticelor va determina:
◊ *inițial:* hipovolemie + creșterea temporară compensatorie a RVP.
◊ ulterior:
1. reducerea RVP printr-un efect vasodilatator consecutiv depleției sodice la nivelul musculaturii arteriolare și al endoteliului;
2. creșterea debitului plasmatic renal printr-un mecanism de autoreglare (local) în cazul diureticelor de ansă;
3. stimularea secreției de PG (cu efect vasodilatator).

2.1.5.1. Diureticele tiazidice – sunt cele mai utilizate (fiind și primele introduse în terapia HTA), deși efectul lor saluretic este moderat.

Locul de acțiune: porțiunea proximală a tubului contort distal.

Avantaje:
- acțiune blîndă și prelungită (comparativ cu diureticele de ansă);
- preț de cost moderat.

Dezavantaje:
- hipokaliemie importantă (pierderi renale);
- hiperuricemie (retenție renală de acid uric);
- scăderea toleranței la glucide;
- hiperlipidemie;
- ineficiență și chiar agravare în IRC (prin creșterea rezistenței vasculare renale).

° **HIDROCLOROTIAZIDA** (Nefrix) inițial 25-50 mg/zi per os în administrare unică (1 tb = 25 mg), ulterior (mai ales în caz de asociere cu alte antihipertensive) doza se reduce la 12,5-25 mg/zi.

2.1.5.2. Diureticele de ansă

Locul de acțiune: ramul ascendent al ansei Henle.

Avantaje:
- efect mai puternic și mai prompt (utile în urgențe);
- eficiență și la creatininemie peste 2,5 mg/dl (cînd tiazidicele devin ineficiente);
- spoliere electrolitică mai moderată;
- pot fi administrate la diabetici.

Dezavantaje:
- durată de acțiune mai mică (necesită două administrări zilnice);

Scanned with OKEN Scanner

- efect hiperlipemiant (dar mai modest decît tiazidicele);
- risc de encefalopatie portală în caz de insuficiență hepatică.

° **FUROSEMID** (Lasix) – este drogul cel mai utilizat:
- i.v., în urgențele hipertensive, 40 mg (1 f = 20 mg);
- p.o. 40-80 mg/zi (1 tb = 40 mg) în două prize; există și forme retard care se administrează în priză unică zilnică (1 tb = 30 mg).

° **ACIDUL ETACRINIC** (Edecrin) 25-50 mg/zi (1 tb = 50 mg)

° **BUMETANIDA** (Burinex) 0,5-2 mg/zi (1 tb = 1 mg, 1 f = 0,5 mg) au efecte similare, fără avantaje deosebite.

2.1.5.3. Diureticele economizatoare de K^+ – combină acțiunea natriuretică (moderată) cu efectul antikaliuretic.

° **SPIRONOLACTONA** (Aldactonă)

Mecanism de acțiune: inhibă competitiv efectele aldosteronului asupra tubului distal (se administrează cu predilecție în HTA prin hiperaldosteronism).

Avantaje: acțiune blîndă; se asociază optim cu diuretice K^+-spoliatoare (permițînd reducerea reciprocă a dozelor).

Dezavantaje:
- efectul K^+-economizator le contraindică în IRC;
- efect hiperlipemiant;
- efect antiandrogenic (ginecomastie).

Mod de administrare: p.o., în doză de atac de 100 mg/zi (putînd crește pînă la 200 mg/zi), urmată de doza de întreținere de 50-100 mg/zi (1 tb = 25 mg sau 100 mg).

° **TRIAMTERENUL** (Dyrenium) – inhibitor direct al secreției de K^+ – în doză de atac de 200 mg/zi (mx. 300 mg/zi) și doză de întreținere de 100 mg/zi (1 tb = 50 mg) și

° **AMILORIDUL** (Midamor) 5-10 mg/zi (mx. 20 mg/zi) în 1-2 prize (1 tb = 5 mg) au efect similar K^+-economizator, (dar nu prin antagonism direct cu aldosteronul, ci prin inhibiția transportului distal) aceleași contraindicații și eficiență mai modestă decît Spironolactona, fiind folosiți în special în asociere cu diuretice K^+-spoliatoare.

2.1.5.4. Diureticele sulfamidice netiazidice

° **INDAPAMIDA** (Tertensif, Fludex)

Mecanism de acțiune: efect antihipertensiv atît diuretic, cît și extrarenal (exercitat la pacienți anefrici!) miovasculorelaxant (probabil calcium-blocant, precum și prin stimularea PG E_2).

Avantaje:
- efectul prelungit (administrare zilnică unică);
- absența efectelor dismetabolice;
- ar favoriza regresia microalbuminuriei la diabetici.

Mod de administrare: p.o., 1 tb = 2,5 mg/zi.

2.1.6. Noi medicamente antihipertensive

2.1.6.1. Inhibitorii receptorilor serotoninergici S_2

° **KETANSERINA**

Mecanism de acțiune:
- blocarea competitivă a receptorilor S_2 la nivel vascular periferic în special arteriolar (scade RVS), dar și venular (scade presarcina); efectul central este mai modest;
- inhibarea secreției de aldosteron la nivelul CSR;
- blocarea receptorilor α_1 postsinaptici (?).

Indicații:
- HTA la vîrstnici (efect blînd; în plus, ar scădea efectul agregant plachetar produs de serotonină);
- HTA post-by-pass coronarian;
- HTA asociată cu boli vasculare periferice.

Mod de administrare: p.o., 20 mg × 2/zi × 2 săptămîni (1 tb = 20 mg); ulterior, în caz de eficiență modestă, doza se dublează.

Efecte secundare – minore:
- cefalee, somnolență, uscăciunea gurii;
- alungirea intervalului QT (la doze mari în administrări prelungite) → contraindicație în caz de sdr. QT lung.

2.1.6.2. Blocanții receptorilor angiotensinei II (sartanii) constituie o alternativă la terapia cu inhibitori ECA, avînd specificitate strictă pe receptori; au atît avantajul de a exclude alte căi de conversie a angiotensinei, cît și acela de a nu favoriza acumularea de bradikinină (responsabilă de efectele secundare ale inhibitorilor ECA: tuse iritativă, angioedem).

Mecanism de acțiune: blocarea receptorilor AT_1, anulînd efectele stimulării acestora:
- vasoconstricția preferențială în teritoriile coronarian, renal și cerebral
- retenția hidrosalină
- activarea simpatică
- deprimarea secreției de prostaciclină
- hipertrofia musculară cardiacă și vasculară
- stimularea fibrozei vasculare și miocardice

deci efect antihipertensiv și de combatere a remodelării cardiace și vasculare.

Indicații:
- HTA (efect antihipertensiv și anti-HVS);
- proteinuria (în special cea din nefropatia diabetică, dar și din alte nefropatii glomerulare, nefroangioscleroză);
- insuficiența cardiacă (scad RVP → scad munca inimii).

N.B. Indicația actuală de bază este în caz de intoleranță la inhibitorii ECA (atunci cînd aceștia sunt ferm indicați).

Avantaje:
- reduc HVS;
- nu au "efectul primei doze";
- absența efectelor bradikinetice (tuse, angioedem, hTA ortostatică);
- absența rebound-ului la sevraj;
- pot fi administrați în IRC (eliminare dominant biliară).

Dezavantaj (comun cu inhibitorii ECA): pot da IRA în stenoza arterei renale și în stenoza arteriolară difuză intrarenală.

Preparate (intrate în uzul clinic):

° LOSARTAN (Cozaar) 50-100 mg/zi;

Scanned with OKEN Scanner

- VALSARTAN (Diovan) 80-320 mg/zi;
- IRBESARTAN (Aprovel) 150-300 mg/zi;
- CANDESARTAN (Atacand) 4-32 mg/zi;
- TELMISARTAN (Micardis) 40-80 mg/zi;
- EPROSARTAN (Teveten) 400-800 mg/zi.

2.1.6.3. Activatorii canalelor de potasiu

NICORANDILUL

Mecanism de acţiune: activarea canalelor de K^+ determină hiperpolarizarea membranelor celulare, cu creşterea efluxului şi blocarea influxului de Ca^{2+} şi sechestrarea Ca^{2+} endocelular în reticulul endoplasmatic, privînd astfel miofibrilele de efectul calciului, ceea ce conduce la relaxarea musculaturii netede → *vasodilataţie periferică* (arteriolară şi venulară) şi *coronarodilataţie* (efect cardioprotector); la coronarieni ar avea şi efect nitrit-like (prin radical NO).

Indicaţii: HTA + angor de efort sau/şi vasospastic.

Mod de administrare: p.o., 5 mg la 12h (1 tb = 5 mg), crescînd apoi la 10 mg/12h şi, la nevoie, 20 mg/12h.

Efecte secundare:
- tahicardie reflexă (recomandă asociere cu β-blocante);
- cefalee la debut (impune terapie în doze progresive);
- greaţă, vărsături, rush cutanat.

2.1.6.4. Inhibitorii endazolinici (*endazolina* = neuromodulator cu rol de ligand al receptorilor imidazolinici din nucleul reticular al bulbului rahidian şi din membrana celulelor tubului contort proximal).

RILMENIDINA

Mecanism de acţiune: rilmenidina este un derivat oxazolinic cu proprietăţi antihipertensive prin:

1° *efect central* predominant pe receptorii imidazolinici şi secundar pe receptorii α_2 diminuînd tonusul simpatic şi eliberarea noradrenalinei la nivelul trunchiului vascular (invers faţă de clonidină, de aceea nu produce efectele sedative ale acesteia);

2° *efect periferic* pe receptorii α_2 presinaptici, reducînd eliberarea de noradrenalină (şi deci scăzînd RVS), şi la nivel renal (inhibă influxul de Na^+ în celulele tubulare → natriurie → hTA).

Avantaje:
- nu are efecte secundare metabolice (lipidice, glucidice, hidroelectrolitice);
- nu are toxicitate renală sau hepatică;
- nu influenţează dinamica inimii;
- nu dă hTA ortostatică;
- nu induce toleranţă;
- nu influenţează activitatea intelectuală;
- nu influenţează dinamica sexuală;
- la doza uzuală (1 mg/zi) nu este contraindicată conducătorilor auto;
- administrare zilnică unică;
- efect imediat, dar cu creştere progresivă spre maxim în 3-4 săptămîni.

Indicaţii:
- HTA uşoară şi moderată (medicaţie de primă intenţie);
- HTA la diabetici, ateroscleroză cerebrală (nu dă hTA), IRC (în caz de clearance de creatinină ≥ 15 ml/min), insuficienţă hepatică.

Mod de administrare: p.o., 1 tb = 1 mg/zi, la nevoie putînd creşte doza după patru săptămîni la 1 mg × 2/zi.

Precauţii:
- sevraj preanestezic;
- evitarea sevrajului brusc (poate da rebound);
- evitarea asocierii cu alcool, neuroleptice, anestezice, barbiturice, antidepresive triciclice.

Efecte secundare (rare):
- uscăciunea gurii, greaţă, constipaţie;
- (la doze maxime) scăderea libidoului, cefalee, depresie.

Contraindicaţii:
- stări depresive grave;
- IRC severă (clearance de creatinină < 15 ml/min);
- sindrom Raynaud.

MOXONIDINA

Mecanism de acţiune: se fixează pe receptorii imidazolinici I, la nivelul SNC, avînd şi efect agonist asupra α_2-receptorilor centrali presinaptici cu scăderea consecutivă a tonusului simpatic (scade secreţia catecolaminelor, efect vasodilatator şi bradicardic); ca şi rilmenidina, este mai eficientă pe receptorii I_2 decît pe α_2, deci nu are efecte secundare deprimante centrale.

Avantaje:
- nu are efecte secundare metabolice;
- nu induce retenţie hidrosalină;
- nu dă rebound;
- protecţie anti-HVS;
- administrare zilnică unică;
- se poate asocia cu diuretice, calciumblocante, IECA.

Indicaţii: HTA medie/uşoară în monoterapie.

Mod de administrare: p.o., 0,2 → 0,4 mg/zi (1 tb = 0,2 mg) în administrare unică.

2.1.6.5. Stimulatorii secreţiei de prostaglandine

CICLETANINA (Tenstaten)

Mecanism de acţiune: derivat furopiridinic care ar acţiona ca antagonist al receptorilor vasculari H_1 şi ca reglator al pompei de Ca (ca şi factorul natriuretic atrial), cu efect de reducere a rezistenţei vasculare sistemice prin creşterea complianţei arteriale; efectul diuretic decelabil clinic survine doar la doze mai mari (> 100 mg/zi).

Indicaţii: HTA esenţială, în monoterapie sau asociat cu diuretice K^+-economizatoare.

Mod de administrare: 50-100 mg/zi, dimineaţa (doză unică/zi); se poate creşte pînă la mx. 100 mg × 2/zi.

Precauţii:
- supravegherea kaliemiei şi ECG în caz de asociere cu digitalice sau antiaritmice clasa I şi III;
- evitarea asocierii cu diuretice K^+-spoliatoare sau antiaritmice care alungesc QT.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte secundare: astenie, hipokaliemie, polakiurie.

Contraindicaţii:

- sarcină;
- insuficienţă hepatică avansată;
- IRC avansată (clearance de creatinină < 30 ml/min);

2.2. Strategia tratamentului anti-HTA

Conduita terapeutică se stabileşte în funcţie de:

- *nivelul de risc cardiovascular* (*v. Tabelul 22.3*):
  - pacienţii cu risc jos → măsuri nefarmacologice + supraveghere
  - pacienţii cu risc mediu → măsuri nefarmacologice de reducere a TA + reducerea factorilor de risc + monitorizare; după 3 luni se va aprecia oportunitatea asocierii tratamentului medicamentos
  - pacienţii cu risc înalt sau foarte înalt → tratamentul medicamentos se asociază de la început
  - pacienţii cu TA la limita superioară a normalului (*v. Tabelul 22.1*), dar cu DZ sau IRC → se tratează medicamentos de la început;
- *nivelul-ţintă al TA (v. pag. 186).*

2.2.1. Tratamentul HTA de graniţă

Necesitatea terapiei medicamentoase a HTA de graniţă rămîne discutabilă sub dublu aspect: raportul beneficiu/risc şi beneficiu/preţ de cost (40% dintre hipertensivii din SUA au TAd = 90-95 mm Hg). În SUA predomină conduita "agresivă" conform căreia este preferabil de tratat orice TAd care depăşeşte 90 mm Hg: "a free-fire zone has been created above diastolic 90, in which we simply shoot everything that moves".

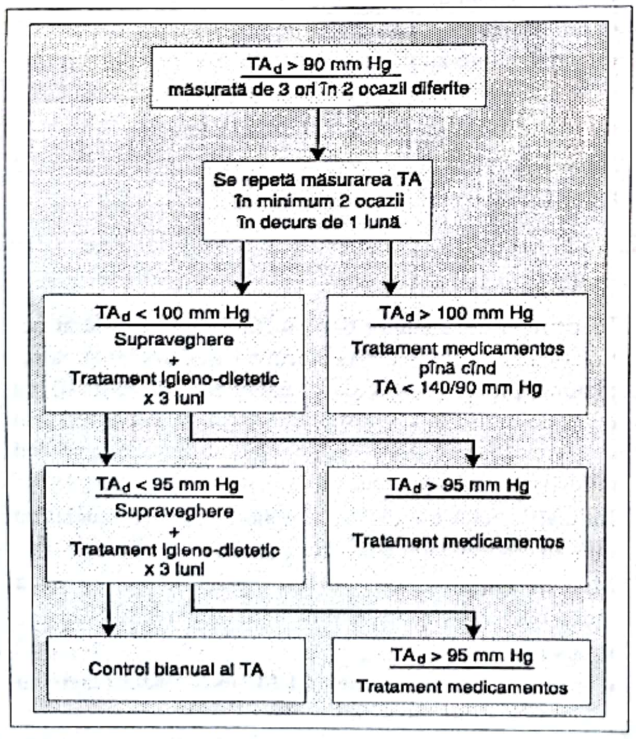


Figura 22.3
Conduita în HTA "de graniţă" (OMS)

2.2.2. Tratamentul în HTA francă

Alegerea atitudinii terapeutice în faţa unui arsenal terapeutic atît de bogat este foarte dificilă şi controversată.

Deosebit de popular a fost ***Programul gradual OMS – 1978,*** al cărui principiu de bază era *tratamentul în trepte*, în caz de ineficienţă sau intoleranţă trecîndu-se în treapta următoare. Acest tratament provenea de la aplicarea în prima treaptă a monoterapiei (betablocant la tineri – fiind hiperreninemici – şi diuretice la vîrstnici – cu reninemia normală sau scăzută), următoarele trepte fiind de biterapie şi triterapie, pentru ca în treapta a patra să se recurgă la antihipertensivele de rezervă (guanetidină, betanidină, minoxidil), ulterior principiul păstrîndu-se mult mai lax ca gamă a terapiei de primă intenţie.

TREAPTA I: MONOTERAPIE

- unul dintre următoarele medicamente:
  - ° INHIBITOR ECA
  - ° DIURETIC
  - ° BETABLOCANT
  - ° CALCIUMBLOCANT
  - ° LABETALOL
  - ° CLONIDINĂ

TREAPTA II: BITERAPIE

- se asociază un alt medicament din lista treptei I

TREAPTA III: TRITERAPIE

- se asociază (la medicaţia treptei II):
  - ° HIDRALAZINĂ sau
  - ° PRAZOSINĂ

TREAPTA IV: TETRATERAPIE

- se asociază (la medicaţia treptei III) un antihipertensiv de rezervă:
  - ° GUANETIDINĂ
  - ° BETHANIDINĂ
  - ° MINOXIDIL

Tabelul 22.5
Programul gradual OMS

Principii:

- **utilizarea dozei minime eficiente** prin creşterea progresivă, dar numai după un timp suficient pentru a proba efectul (2-3 săptămîni);
- **asocierile medicamentoase** trebuie să potenţeze beneficiile fără a cumula efectele secundare:
  1) asocierea DIURETIC + β-BLOCANT este eficientă în 70-80% din cazuri, dar poate avea efecte cumulative hiperlipemiante
  2) asocierea β-BLOCANT + CALCIUMBLOCANT este permisă doar pentru clasa A_1 (dihidropiridine), deoarece celelalte blocante calcice scad conducerea a-v (ca şi β-blocantele), efectul cumulativ putînd determina BAV gr. III şi chiar oprire cardiacă.

Scanned with OKEN Scanner

3) asocierea DIURETIC KALIUM-ECONOMIZATOR + INHIBITOR ECA prezintă risc hiperkalemiant crescut.
4) asocierea a 2 VASODILATATOARE sau a 2 ANTIHIPERTENSIVE DE REZERVĂ poate da hTA ortostatică severă, de aceea aceste asocieri sunt interzise.
5) asocierea β-BLOCANT + INHIBITOR ECA scade eficienţa inhibitorului ECA.

- **în caz de eşec** se vor analiza **cauzele de rezistenţă** (*v. 2.2.7.*) înainte de a se trece la o strategie complicată şi costisitoare.

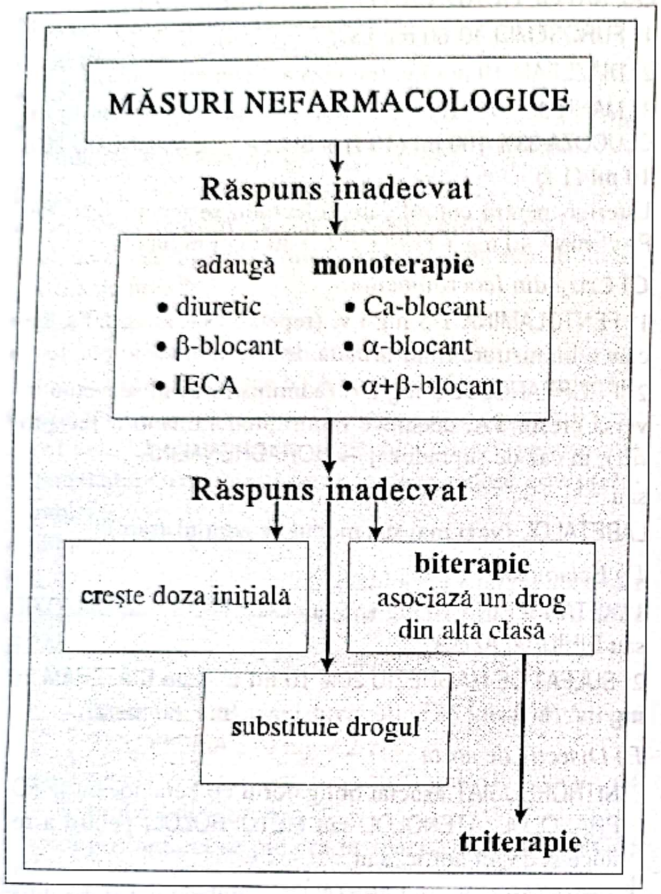


Figura 22.4
Conduita actuală în HTA

Actualmente atitudinea este şi mai laxă, în cazul eşecului primei medicaţii încercîndu-se fie eventual un alt medicament, fie trecerea la biterapie, fie creşterea dozei iniţiale (*Figura 22.4*), fără a se utiliza doze excesive.

2.2.2.1. Tratamentul HTA moderat-uşoare

Medicaţia antihipertensivă se iniţiază în caz de eşec al măsurilor nefarmacologice, în **monoterapie** (care rezolvă ≈ 50% din cazuri dacă se administrează doze suficiente):

- *betablocante:*
  - PROPRANOLOL 80 → 240 mg/zi
  - ATENOLOL 25 → 100 mg/zi
  - METOPROLOL 100 → 200 mg/zi;
- *inhibitori ECA:*
  - CAPTOPRIL 25 mg × 3/zi → 150 mg/zi
  - ENALAPRIL 10 → 20 mg/zi
  - LISINOPRIL 10 → 20 mg/zi;
- *calciumblocante:*
  - NIFEDIPINĂ-RETARD 20 mg × 2/zi
  - AMLODIPINĂ 5 → 10 mg/zi
  - VERAPAMIL-RETARD 120 → 240 mg/zi.

În caz de eşec se preferă creşterii excesive a dozei (cu posibile efecte secundare importante) fie schimbarea drogului, fie asocierea în **biterapie** (de obicei se recomandă ca unul dintre acestea să fie un diuretic), ceea ce permite evitarea dozelor mari:

	diuretic	+	**betablocant** **inhibitor ECA** **calciumblocant** **alfa$_1$-blocant** **simpaticolitic central**
sau	**alfablocant**	+	**betablocant**
sau	**calciumblocant**	+	**inhibitor ECA**

N.B. Tendinţa actuală este, în absenţa unor indicaţii speciale sau a unor complicaţii majore, de a se reveni la conduita iniţială, adică de începe în general cu betablocante la tineri şi diuretice la vîrstnici.

2.2.2.2. Tratamentul HTA severe (TAs > 200 mm Hg şi/sau TAd > 115 mm Hg)

Se începe direct cu **biterapie**, iar ulterior (după 2-3 săptămîni):

- *în caz de succes* se încearcă reducerea dozelor sau se trece la **monoterapie**;
- *în caz de eşec* se cresc dozele şi, în lipsa eficienţei, se trece la **triterapie:**

diuretic	+	**inhibitor ECA**	+ **calciumblocant** **simpaticolitic central**
		betablocant	+ **calciumblocant**

sau chiar la **tetraterapie,** asociind schemei de triterapie un *antihipertensiv de rezervă* (GUANETIDINĂ, BETANIDINĂ, MINOXIDIL).

2.2.3. Tratamentul urgenţelor hipertensive

Urgenţele hipertensive – definite prin creşteri ale TA peste 220/130 mm Hg însoţite de deteriorarea acută a funcţiilor unui **organ-ţintă vital** – impun tratarea în condiţii de spitalizare (optim în unităţi de terapie intensivă).

2.2.3.1. Clasificarea urgenţelor hipertensive (conform *Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*):

I. Urgenţe extreme (adevărate, *hipertensive emergencies*), cu risc vital, care necesită reducerea TA în mx. 1h, impunînd tratament parenteral i.v.:

1º Encefalopatia hipertensivă
2º Edemul pulmonar acut
3º Hemoragia cerebro-meningee
4º Disecţia de aortă
5º Eclampsia
6º Criza din feocromocitom
7º HTA + IMA

Scanned with OKEN Scanner

II. Urgenţe simple (relative, *hipertensive urgencies*) care necesită reducerea TA în cca 24h, rezolvabile de obicei prin tratament p.o.:

1º HTA accelerată sau malignă
2º Preeclampsia
3º Angorul instabil
4º HTA perioperatorie

N.B. TA va fi scăzută sub cotele de risc (TAd la 100-110 mm Hg, iar TAs cu 20-30 mm Hg), fără a se încerca normalizarea imediată care este riscantă!

2.2.3.2. Medicaţia de urgenţă:

a) Medicaţia parenterală (necesară în urgenţele extreme cu risc vital imediat):

° NITROPRUSIAT DE SODIU 50 mg solvite în 250 ml de Glucoză 5% în flacoane foto-ecranate – perfuzie i.v. cu un debit iniţial de 0,5 μg/kgc/min (≈ 10 ml/h), crescînd doza progresiv (sub control permanent al TA) pînă la eficienţă (1-3 μg/kgc/min), fără a depăşi 10 μg/kgc/min;

° NITROGLICERINĂ 5 mg solvită în 250 ml Glucoză 5% – perfuzie i.v. cu un debit iniţial de 5 μg/min şi crescînd progresiv doza pînă la eficienţă (mx. 200 μg/min);

° DIAZOXID 300 mg (20 ml) i.v. ultrarapid (în 30-60"), repetabil la nevoie la 4-6h (mx. 1200 mg/zi);

° LABETALOL 20 mg i.v. în bolus, apoi intermitent 20-80 mg la fiecare 10' pînă la eficienţă sau continuu în perfuzie i.v. cu un debit de 1-2 mg/min pînă la mx. 2400 mg/zi; ulterior: tratament oral de întreţinere 200 mg/6h;

° ENALAPRIL.

Mai rar folosite astăzi sunt:

° DIHIDRALAZINĂ 10-20 mg i.v. (debit = 0,5 mg/min) sau 20-50 mg i.m. (1 f = 25 mg); doza maximă = 75 mg/zi;

° CLONIDINĂ 0,150-0,300 mg i.v. sau i.m. (1 f = 0,150 mg);

° TRIMETAPHAN CAMSILAT (Arphonad) – unicul derivat de amoniu cuaternar încă în uz clinic – 1000 mg solvite în 1000 ml Glucoză 5%, în perfuzie i.v. cu un debit de 1-4 mg/min;

° METIL-DOPA 250-500 mg perfuzate i.v. în 10-20';

° RESERPINĂ 2,5-5 mg i.v.

b) Medicaţia orală (indicată în urgenţele relative, pînă la posibilitatea administrării medicaţiei parenterale):

° NIFEDIPINĂ 20 mg (2 tb) sublingual, are efect salutar în 20'; în caz de eşec, se poate repeta (85% din cazuri se pot rezolva astfel);

° CLONIDINĂ 0,2 mg s.l. sau p.o., apoi 0,1 mg/h pînă la reducerea TAs cu mn. 20 mm Hg (fără a depăşi 0,9 mg/zi); TA se măsoară la fiecare 15' în prima oră, la fiecare 30' în a doua oră, apoi o dată pe oră.

2.2.3.3. Particularităţi terapeutice

A) Insuficienţa ventriculară stîngă acută

Se tratează (în ordine) cu TETRADA:

1° PETHIDINĂ 50 mg i.v. sau DIAZEPAM 10-20 mg i.v.;

2° FUROSEMID 40-80 mg i.v. (scade returul venos prin venodilataţie înaintea efectului depletizant diuretic) sau sîngerare 300 ml;

3° NITROPRUSIAT sau NTG sau TRIMETAPHAN (scad returul venos);

4° LANATOZID C 1 f = 0,4 mg.

Contraindicate: HIDRALAZINA şi DIAZOXIDUL (ar creşte lucrul mecanic al inimii).

B) Encefalopatia hipertensivă

Se tratează asociind reducerea TA (cu NITROPRUSIAT sau LABETALOL sau DIAZOXID sau NICARDIPINĂ sau DIHIDRALAZINĂ) cu TRIADA ANTI-EDEM CEREBRAL:

1° FUROSEMID 40-60 mg i.v.;

2° DIAZEPAM 10 mg i.v. (cu viză anticonvulsivantă);

3° MANITOL 20% 100-150 ml în perfuzie i.v. sau (în lipsă) GLUCOZĂ 33% 100 ml (10 f) + SULFAT DE MAGNEZIU 20% 10 ml (1 f).

Ulterior, pentru consolidarea efectului se recomandă: PAPAVERINĂ 40 mg + FUROSEMID 80 mg i.m. la 6h.

C) Criza din feocromocitom

1° FENTOLAMINĂ 1-5 mg i.v. (repetabil la 30' şi 60'), fiecare administrare fiind *urmată de*

2° PROPRANOLOL 5 mg i.v. (administrarea în secvenţă inversă creşte TA, deoarece rămîn predominanţi α-receptorii!); în caz de supradozaj → NORADRENALINĂ

sau

LABETALOL (vezi mai sus modul de administrare).

D) Eclampsia

1° KETANSERINĂ 10 mg i.v. sau LABETALOL sau DIAZOXID sau DIHIDRALAZINĂ

2° SULFAT DE MAGNEZIU 20% 10 ml i.v. sau DIAZEPAM 10 mg i.v. (la 4-6h) ca anticonvulsivant (mx. 80 mg/zi).

E) Disecţia de aortă

° NITROPRUSIAT asociat obligatoriu cu betablocant (PROPRANOLOL, ATENOLOL sau METOPROLOL) pentru a reduce şi dV/dt aortic sau

° TRIMETAPHAN sau LABETALOL – ambele pot fi administrate singure deoarece scad şi dV/dt, coborînd TAs sub 140 mm Hg pînă la stabilizare sau (dacă este cazul) pînă la intervenţia chirurgicală.

2.2.4. Particularităţile HTA complicate

1) HTA + insuficienţă cardiacă

Recomandabile:

- alfa-metildopa, prazosina;
- asociaţia saluretic + economizatori de K+ (digitala se administrează cu atenţie în caz de hipokaliemie indusă de saluretice); spironolactona administrată în doză minimă (25 mg/zi) în insuficienţa cardiacă cls. IV ar frîna deteriorarea cardiacă şi ar reduce mortalitatea;
- inhibitorii ECA;
- dihidropiridinele (în asociere cu digitalicele deoarece au efect tahicardizant).

Contraindicate:

- betablocantele, verapamilul (inotrop negative);
- hidralazina (tahicardizantă).

Scanned with OKEN Scanner

N.B. β1-blocantele hiperselective (METOPROLOL, BISOPROLOL), ca și cele cu efect vasodilatator asociat prin α1-blocaj concomitent (CARVEDILOL, BUCINDOLOL) sau prin creșterea NO (NEBIVOLOL), sunt recomandate în prezent în insuficiența cardiacă cls. II-III, în doze prudente, deoarece au efect bradicardizant, reduc consumul de O_2 miocardic și scad riscul de moarte subită și aritmii maligne, crescînd chiar toleranța la efort.

Tripla asociere **digitalice + diuretice + inhibitori ECA** ar scădea notabil mortalitatea.

2) HTA + insuficiență coronariană

Contraindicate:
- hidralazina (scade debitul coronarian);
- scăderile bruște ale TA (risc de IMA): guanetidina, betanidina, trimetaphanul.

Recomandabile:
- betablocantele (în special în caz de aritmii pe fond ischemic sau hipercatecolic); reprezintă de regulă medicația de linia I;
- alfa-metildopa;
- calciumblocantele retard (cele short-acting vor fi evitate deoarece pot induce hTA acută + tahicardie reflexă);
- salureticele (supraveghind kaliemia: risc de aritmii pentru cele hipokaliemiante și de blocuri a-v pentru cele hiperkaliemiante – asocierea în doze reduse este preferabilă);
- inhibitorii ECA.

N.B. a) se preferă asocierile: *betablocant + alfablocant* sau *calciumblocant + betablocant* sau *betablocant + inhibitor ECA*;

b) se vor adăuga:
- antiagregante plachetare: ASPIRINĂ 125 mg/zi sau TICLOPIDINĂ 250 mg × 2/zi
- hipolipemiante (statine sau fibrați, în funcție de profilul dislipidemiei);

c) post-infarct se preferă în special inhibitorii ECA: efect benefic antiaritmic (prin blocarea ROL la reperfuzia coronariană) și asupra remodelării cardiace.

3) HTA + insuficiență circulatorie cerebrală

Normalizarea TA scade incidența AVC cu 30-50%!

Contraindicate:
- scăderile brutale ale TA (risc de ramolisment cerebral ischemic): guanetidina, betanidina;
- normalizarea cu orice preț a TA (idem).

Recomandabile:
- salureticele blînde în doze joase (inclusiv asocierea Hidroclorotiazidă + Triamteren) constituie medicația de linia I;
- nicergolina;
- calciumblocantele și inhibitorii ECA în doze mici.

N.B. Se vor asocia de asemenea antiagregante plachetare (scad notabil riscul de AVC) și hipolipemiante;

4) HTA + insuficiență renală cronică

Contraindicate:
- medicamentele care scad debitul renal (FPR): guanetidina, betanidina;
- medicamentele economizatoare de K+ (în caz de decompensare renală);
- diureticele tiazidice (ineficiente la FG < 50 ml/min).

Recomandabile:
- calciumblocantele;
- alfablocantele;
- hidralazina (crește irigarea renală);
- minoxidilul;
- betablocantele;
- alfa-metildopa;
- furosemidul (unicul diuretic care își păstrează eficiența la clearance al creatininei sub 30 ml/min);
- inhibitorii ECA (control al creatininemiei la 4 zile).

N.B. a) inhibitorii ECA, contraindicați în stenoza bilaterală a arterelor renale și în stenoza unilaterală cu rinichi controlateral insuficient, sunt droguri de elecție pentru stenoza unilaterală cu rinichi controlateral indemn!

b) FOSINOPRILUL, fiind metabolizat exclusiv hepatic și eliminat biliar, ar putea fi inhibitorul ECA de elecție.

2.2.5. Tratamentul HTA asociate altor condiții patologice

2.2.5.1. Sarcina

Poate fi vorba fie de o HTA preexistentă sarcinii (eventual accentuată de sarcină), fie de o HTA disgravidică (care apare abia atunci cînd sarcina este mai mare de 20 de săptămîni, cu creșteri ale TA cu mai mult de 30/15 mm Hg față de valorile din trimestrul I, asociindu-se de regulă cu proteinurie ± edeme). Tratamentul medicamentos se indică ferm la TAd ≥ 105 mm Hg. Reducerea TA nu trebuie să fie brutală (se evită administrarea i.v.), iar TAs nu trebuie să scadă sub 120 mm Hg pentru a nu compromite irigația fetală.

Recomandabile:
- antihipertensive centrale (*tratamentul de elecție*):
  - ALFA-METILDOPA (pe tot parcursul sarcinii) 750-2000 mg/zi
  - CLONIDINĂ 0,300-0,600 mg/zi;
- calciumblocante retard (relativ bine tolerate și cu efect tocolitic):
  - NIFEDIPINĂ RETARD 20 mg/12h
  - NICARDIPINĂ 20 mg/12h;
- α-blocante:
  - PRAZOSINĂ (fără a depăși 10 mg/zi);
- miovasculorelaxante retard:
  - HIDRALAZINOFTALAZINĂ (eficientă, dar adesea greu tolerată – cefalee, tahicardie – de aceea este preferabil de administrat în asocieri) 75-250 mg/zi;
- β-blocante selective: deși eficiente, se rezervă pentru HTA severă (întrucît traversează bariera placentară și pot da efecte secundare la făt: bradicardie, hipoirigație fetală); se administrează doar în sarcina peste 20 de săptămîni, în doze minimale, întrerupîndu-se cu 3 zile înainte de naștere:
  - ATENOLOL 50-100 mg/zi
  - METOPROLOL 100-200 mg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Controversate:
- betablocantele neselective;
- calciumblocantele non-dihidropiridinice (verapamilul şi diltiazemul inhibă contracţiile uterine).

Contraindicate:
- diureticele (depleţia ar afecta irigaţia fetală); s-ar putea administra totuşi doze mici în HTA salt-responsive: HIDROCLOROTIAZIDĂ 12,5 mg/zi;
- nitroprusiatul şi inhibitorii ECA pot da efecte adverse fetale.

N.B. a) se impune prudenţă pentru ca scăderea TA să nu reducă presiunea de perfuzie placentară şi fetală (în mod normal acestea se autoreglează); optim este ca tratamentul să fie efectuat sub controlul Doppler al arterei ombilicale (irigaţiei fetale) pe care orice antihipertensiv ar putea să o compromită;

b) ASPIRINA în doze mici (80-125 mg/zi) administrată în sarcinile peste 12 săptămîni ar putea preveni preeclampsia (prin inhibarea producerii de tromboxan cu efect antivasoconstrictor şi anticoagulant).

2.2.5.2. Diabetul zaharat

Asocierea HTA + DZ creşte riscul vascular şi renal. Diabeticii cu TAd > 95 mm Hg au mortalitate dublă faţă de cei cu TAd < 95 mm Hg (prin deteriorarea filtrării glomerulare). Implicaţiile acestei asocieri sunt multiple:
- ♦ HTA creşte insulino-rezistenţa (ca şi obezitatea, cu care adesea se asociază);
- ♦ 50% dintre diabetici sunt hipertensivi;
- ♦ unele medicamente antihipertensive influenţează toleranţa la glucoză (hidroclorotiazida) sau potenţează hTA ortostatică indusă de neuropatia diabetică (simpaticoliticele, miovasculorelaxantele);
- ♦ diureticele tiazidice au efecte K^+-spoliatoare şi dislipidemiante şi agravează insulinorezistenţa;
- ♦ betablocantele maschează hipoglicemia post-insulinică, fiind contraindicate în DZ tip 1; cele fără efecte simpatice intrinseci sunt teoretic dislipidemiante (fără a exista studii convingătoare în acest sens).

Conduita optimă:
- bolnavul diabetic trebuie să trăiască cu cea mai mică TA posibilă; se tratează inclusiv HTA "de graniţă"; valorile optime sunt mai mici de 120/80 mm Hg;
- regimul igieno-dietetic este extrem de important, inclusiv restricţia calorică şi exerciţiul fizic (moderat, dar zilnic) care cresc sensibilitatea la insulină şi reduc riscul vascular.

Medicamente recomandabile:
- calciumblocantele (de elecţie) – neutre metabolic, ar scădea şi HVS;
- inhibitorii ECA – aceleaşi avantaje; în plus, prin vasodilataţia arteriolei eferente şi reducerea presiunii intraglomerulare, ar întîrzia deteriorarea funcţiei renale în nefropatia diabetică (efect nefroprotector); se indică ferm la apariţia microalbuminuriei;
- alfablocantele;
- diureticele de ansă (in extremis).

2.2.5.3. Astmul bronşic şi bronşita cronică

Recomandabile:
- calciumblocantele;
- alfablocantele;
- inhibitorii ECA;
- betablocantele selective;
- dihidropiridinele (în asociere cu digitalicele deoarece au efect tahicardizant).

Contraindicate:
- betablocantele neselective;
- diureticele în doze mari (cresc vîscozitatea secreţiilor bronşice);
- simpaticomimeticele bronhodilatatoare, aminofilina şi corticoterapia sistemică impun prudenţă deoarece pot determina creşteri ale TA.

2.2.5.4. Arteriopatia periferică aterosclerotică

Nerecomandabile:
- betablocantele (în special cele neselective) pot reduce irigaţia prin scăderea debitului cardiac;
- diureticele tiazidice (au efecte dismetabolice).

Recomandabile:
- α_1-blocantele;
- calciumblocantele;
- miovasculorelaxantele (pot însă accentua uneori ischemia prin "furt vascular");
- inhibitorii ECA (dacă nu coexistă stenoza bilaterală a arterelor renale).

N.B. Betablocantele neselective fără activitate simpatică intrinsecă (propranolol, sotalol, nadolol) sunt contraindicate în caz de vasospasm periferic deoarece pot accentua vasoconstricţia prin β_2-blocadă; se preferă Ca-blocantele.

2.2.5.5. Depresia psihică

- antidepresivele triciclice reduc eficienţa medicaţiei simpaticolitice;
- betablocantele lipofile accentuează sau declanşează fenomenele psiho-depresive (se preferă cele hidrosolubile);
- metildopa şi reserpina accentuează fenomenele extrapiramidale (frecvente în depresii).

2.2.6. Tratamentul HTA maligne

◊ DEPLEŢIE DE SARE prin dietă iniţial desodată, apoi hiposodată;

◊ NITROPRUSIAT DE SODIU, DIAZOXID, HIDRALAZINĂ sau TRIMETAPHAN – în caz de urgenţă (administrate i.v.);

◊ LABETALOL i.v. – este indicat cu precădere în HTA malignă asociată cu insuficienţă coronariană acută;

◊ saluretice cu efect rapid – FUROSEMID în doză mare în caz de IRC (unicul care îşi păstrează eficienţa la FG sub 40-50 ml/min!); nu ar scădea TA, dar ar sensibiliza receptorii la alţi agenţi antihipertensivi:
- NIFEDIPINĂ 40-60 mg/zi;
- α-METILDOPA 1000 mg/zi sau/şi CLONIDINĂ 0,600-0,900 mg/zi sau/şi inhibitori ECA (CAPTOPRIL, ENALAPRIL, LISINOPRIL);
- MINOXIDIL (optim).

Scanned with OKEN Scanner

N.B. Monitorizarea este obligatorie din cauza riscului de:
- hTA ortostatică;
- accidente ischemice:
  - coronariene
  - vasculo-cerebrale;
- puseu de decompensare renală (prin scăderea irigaţiei renale).

În ultimă instanţă, s-a propus NEFRECTOMIA BILATERALĂ, urmată de dializă cronică ± transplant renal; administrarea de ERITROPOIETINĂ în această situaţie previne apariţia anemiei secundare.

2.2.7. Rezistenţa la tratamentul antihipertensiv

Înainte de a elabora o strategie complicată şi costisitoare se vor verifica (Azizi, 2000):

1) Falsa rezistenţă:
- "HTA de halat alb": auto-măsurarea TA în mod repetat (mn. 3 măsurători, considerîndu-se ultima determinare);
- manşetă inadecvată (la obezi): partea gonflabilă trebuie să fie mai lungă decît 2/3 din circumferinţa braţului (deci folosirea unei manşete de 33 de cm în locul celei standard de 23 de cm).

2) Complianţa pacientului: lipsa complianţei poate fi sugerată de absenţa efectelor secundare (ex.: bradicardia la betablocante sau semnele de depleţie sodată la saluretice); categorii cu complianţă scăzută:
- tinerii (comparativ cu pacienţii peste 40 de ani);
- bărbaţii (comparativ cu femeile);
- HTA moderată (comparativ cu HTA severă);
- categoriile sociale defavorizate;
- consumatorii cronici de alcool, tutun, droguri.

3) Prescrierea corect formulată a medicaţiei:
- doză insuficientă;
- asocieri de medicamente din aceeaşi clasă (2 antihipertensive centrale, 2 calciumblocante) sau cu efect non-sinergic/non-aditiv.

4) Consumul de agenţi presori:
- alcool (scade şi complianţa);
- cocaină (idem);
- simpaticomimetice (inclusiv decongestionante nazale);
- amfetamine;
- contraceptive orale;
- corticoizi (gluco- sau mineralo-);
- AINS;
- ciclosporină;
- eritropoietină.

5) Consumul de medicamente ce scad absorbţia digestivă:
- pansamente gastrice;
- colestiramină.

6) Aportul sodat excesiv.

7) HTA secundară.

CONSIDERAŢII PRACTICE SUPLIMENTARE ÎN ALEGEREA MEDICAŢIEI ANTIHIPERTENSIVE

(Rosner, 1997)

1. Antihipertensivele centrale (în special Clonidina) pot cauza tulburări de memorie; se vor evita în cazul:
   - persoanelor care au deja asemenea tulburări;
   - profesiilor care necesită o memorie foarte bună (profesori, medici, actori, informaticieni, aviatori etc.).
2. Diureticele pot avea efecte incomode sau adverse, fiind nerecomandabile la persoanele:
   - cu polakiurie (ex.: adenomul periuretral);
   - care nu îşi pot permite deplasări frecvente la toaletă (chirurgi, profesori, actori, personal implicat în siguranţa circulaţiei);
   - predispuse la deshidratare (colon iritabil, activitate la temperaturi înalte) deoarece pot produce tulburări hidroelectrolitice severe şi hTA severă.
3. Betablocantele pot avea efecte neplăcute în caz de:
   - acrosindroame (agravează senzaţia de "extremităţi reci");
   - sdr. Raynaud (în special betablocantele neselective + ergotamina → risc de necroză prin vasoconstricţie excesivă);
   - disfuncţie ventriculară restrictivă (agravează dispneea prin anularea bronhodilataţiei reacţionale).
4. Inhibitorii ECA sunt rău toleraţi (agravînd acuzele) în cazul persoanelor cu:
   - tuse iritativă;
   - bufee vasomotorii, hipersudoraţie;
   - astenie;
   - leucopenie.
5. Vasodilatatoarele pot deveni insuportabile la persoanele cu:
   - bufee vasomotorii (menopauză);
   - edeme (mai ales la bolnavii cu insuficienţă venoasă).
6. Hipotensiunea ortostatică va fi agravată la persoanele vîrstnice, cu boală Parkinson sau insuficienţă venoasă, mai ales de antihipertensivele centrale şi de vasodilatatoare (se preferă betablocantele).
7. Majoritatea antihipertensivelor produc tulburări de libido şi de dinamică sexuală (excepţînd saluretice).

PROGRESE RECENTE ŞI PERSPECTIVE TERAPEUTICE

1) *Blocanţii receptorilor angiotensinei II* (AT1) constituie deja o certitudine intrată în arsenalul terapeutic.
2) *Inhibitorii vasopeptidazelor* au capacitatea de a bloca atît endopeptidaza neutră care degradează factorul natriuretic atrial (*ANP = atrial natriuretic peptide*) şi cerebral (*BNP = brain natriuretic peptide*), cît şi enzima de conversie a angiotensinei: OMAPATRILAT, CANDOXATRILAT, SINOXPIDAN, GLICOPRILAT, ALATRIOPRILAT, MIXANPRILAT.
3) Inhibitorii reninei: ENALKIREN, REMIKIREN, ZANKIREN.
4) Inhibitorii receptorilor endotelinei: BOSANTAN.
5) Antagoniştii receptorilor vasopresinei.

Scanned with OKEN Scanner

23. INSUFICIENŢA CARDIACĂ

DEFINIŢIE: IC este incapacitatea pompei cardiace de a asigura un debit cardiac adecvat necesităţilor metabolice de fiecare moment ale organismului în condiţiile unei presiuni venoase normale şi a unei bune întoarceri a sîngelui venos.

Se exclude deci prin definiţie *reducerea debitului cardiac consecutivă unei întoarceri venoase deficitare* care se încadrează în *insuficienţa circulatorie*.

Reducerea debitului cardiac în insuficienţa cardiacă se poate produce din cauza:

- umplerii diastolice deficitare prin scăderea complianţei ventriculare (ex.: ischemie activă, cicatrici post-infarct, HVS din cardiopatia hipertensivă, cardiomiopatia diabetică, din cardiomiopatiile infiltrative, creşterea conţinutului de colagen la vîrstnici etc.) = **disfuncţie ventriculară diastolică** sau
- scăderii contractilităţii miocardice = **disfuncţie ventriculară sistolică**.

Cele două mecanisme coexistă de obicei, dar pot funcţiona iniţial separat.

IMPORTANŢĂ:

- **incidenţa** este de cca 3% în populaţia generală, dublîndu-se cu fiecare decadă de vîrstă (dacă în decada a 6-a de viaţă este de cca 8%, la persoanele peste 80 de ani atinge 66%); insuficienţa cardiacă este singura afecţiune cardiovasculară în creştere ca incidenţă şi prevalenţă în ţările industrializate, consecinţă a îmbătrînirii populaţiei şi a prelungirii vieţii pacienţilor cardiaci;
- **supravieţuirea la 5 ani** de la diagnosticare este de numai 25% la bărbaţi şi 38% la femei;
- **riscul de deces** este de 5-10%/an la pacienţii cu forme uşoare, dar 30-40%/an în formele severe;
- **costurile anuale directe** sunt de cca 20-40 miliarde $ în SUA din care 8-15 miliarde $ reprezintă cheltuielile de spitalizare (dublu faţă de cancer).

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Performanţa inimii = capacitatea cordului de a asigura debitul cardiac necesar, deci presiunea de perfuzie tisulară adecvată nevoilor metabolice ale organismului, atît în condiţii de repaus, cît şi în condiţii de suprasolicitare.

I. Factori care controlează performanţa inimii:

1) **PRESARCINA** (preload) = volumul de sînge intraventricular terminal-diastolic care determină forţa şi viteza de contracţie a miocardului (mecanism Frank-Starling); depinde de:

- volemie;
- tonusul venos;
- parametrii hemodinamici:
  - PCP (explorează VS)
  - PAD, PVC (explorează VD).

2) **POSTSARCINA** (afterload) = rezistenţa opusă la ejecţia ventriculară, influenţînd forţa, viteza şi amplitudinea scurtării fibrelor miocardice; depinde de:

- PAo diastolică (pentru VS), dependentă de impedanţa la ejecţie, deci de rezistenţa vasculară sistemică (RVS) şi de complianţa rezervorului elastic arterial (Windkessel);
- PAP diastolică (pentru VD), dependentă de impedanţa la ejecţie din circulaţia arterială pulmonară, deci de rezistenţa vasculară pulmonară (RVP).

3) **INOTROPISMUL MIOCARDIC** (contractilitatea) – influenţează în mod direct forţa şi viteza de scurtare a fibrelor miocardice.

4) **FRECVENŢA CARDIACĂ** – influenţează debitul-minut, a cărui mărime depide de produsul DS × FV.

Debitul cardiac/minut de repaus = cca 5000 ml/min.
(la efort atinge 50 l/min)

Indexul cardiac = Debitul cardiac/Suprafaţa corporală = cca 2,3-3,6 l/m²/min.

FEj (fracţia de ejecţie) = **(VTD-VTS)/VTD × 100**
(N = 0,56-0,78)

Clasic, se considera că în insuficienţa cardiacă există o strînsă corelaţie între starea hemodinamică şi expresia clinică,

Scanned with OKEN Scanner

iar eficienţa medicaţiei era apreciată după capacitatea de a induce efecte hemodinamice imediate. Numeroase observaţii contrazic acest concept, adesea pacienţii cu FEjVS mult scăzută fiind asimptomatici şi invers.

Cauzele discordanţelor între severitatea disfuncţiei sistolice a VS şi toleranţa la efort sunt reprezentate de:

- factori cardiaci:
  - gradul alterării concomitente a funcţiei diastolice
  - alterarea funcţionalităţii valvulare (incompetenţă sau stenozare);
- factori extracardiaci:
  - tonusul neurovegetativ
  - statusul hormonal
  - starea vaselor periferice şi pulmonare
  - dinamica pulmonară.

Aceste considerente explică şi efectele adesea discordante ale medicaţiei asupra parametrilor hemodinamici şi a stării clinice.

II. Efectele hemodinamice ale IC

Disfuncţia sistolică (reducerea contractilităţii miocardice) a VS afectează:

1) **Întoarcerea venoasă** (presarcina). **Reducerea volumului sanguin ejectat** în timpul sistolei determină **creşterea volumului rezidual postsistolic → creşterea volumului terminal-diastolic**, cu întinderea crescută a fibrelor miocardice, ceea ce ar trebui, conform legii Frank-Starling, să ducă la **restaurarea contracţiei miocardice**; după depăşirea acestui mecanism, golirea incompletă a VS va determina **staza retrogradă** cu **creşterea distensici atriale**, ceea ce declanşează – prin reflex Bainbridge – **tahicardie**, restaurînd debitul cardiac/minut; ulterior, **staza retrogradă pulmonară** cu acumulare interstiţială şi alveolară de fluid (care rigidizează pulmonul alterîndu-i complianţa) determină – prin reflex Hering-Breuer – **polipnee** = *short breathing*. **Insuficienţa VD** provoacă retrograd fenomene similare: **mărirea presiunii venoase sistemice**, crescînd presiunea hidrostatică capilară, forţează trecerea fluidului capilar spre interstiţiu şi cavităţile naturale producîndu-se **edeme, hidrotorax, hidropericard, ascită, congestia viscerelor** (hepatomegalie, stază în pereţii tubului digestiv etc.). În insuficienţa cardiacă foarte severă, debitul cardiac va fi insuficient şi în repaus, în ciuda creşterii presiunii venoase, producîndu-se **redistribuţia sîngelui spre organele vitale** (creier, cord) cu "sacrificarea" teritoriilor cutanat şi muscular.

2) **Rezistenţa anterogradă** (postsarcina) determină nivelul de creştere a presiunii intraventriculare stîngi necesară pentru a deschide sigmoidele aortice şi a ejecta sîngele în aortă. **Creşterea postsarcinii** conduce la **reducerea volumului sistolic ejectat** şi la **creşterea cantităţii de sînge rezidual postsistolic**; în consecinţă, volumul şi presiunea terminal-diastolică se măresc, ceea ce va duce la **creşterea tensiunii parietale (wall-stress) terminal-diastolice şi a consumului de oxigen**. Reamintim că tensiunea peretelui miocardic (T) este proporţională cu presiunea intraventriculară (P) şi cu raza cavităţii (R): $\mathbf{T = P \times R}$, iar consumul de O_2 al miocardului (MVO_2) este proporţional cu tensiunea parietală.

3) **Contractilitatea miocardică** poate fi direct **deprimată consecutiv hipoxiei, inflamaţiei** (în miocardite), **drogurilor inotrop negative** (betablocante, calciumblocante nondihidropiridinice, citostatice antraciclinice) etc.

4) **Retenţia hidrosalină. Scăderea debitului cardiac** pune în funcţie mecanismele de refacere volemică fiind percepută ca o **reducere a volumului circulant eficace** chiar dacă sectorul extracelular este normal. Procesul de redistribuire a sîngelui spre organele vitale sacrificînd rinichiul, **reducerea irigaţiei renale** determină:

- scăderea filtrării glomerulare;
- eliberare crescută de renină, cu creşterea secreţiei de angiotensină şi aldosteron (deci retenţie de sodiu) → creşterea secreţiei de hormon antidiuretic (HAD) → retenţie de apă.

La nivel renal, angiotensina II determină eliberare de PG I_2 şi E_2 cu efect vasodilatator renal (autoreglare renală).

> În conceptul actual, insuficienţa cardiacă este considerată o boală neuro-hormonală, reducerea debitului cardiac declanşînd mecanisme compensatorii neuro-hormonale:
> – activare simpatică;
> – activarea sistemului RAA;
> – activarea sistemului arginină-vasopresină (HAD↑);
> – creşterea secreţiei de factor natriuretic atrial;
> – creşterea secreţiei de endotelină.
> Aceste mecanisme determină retenţie hidrosalină (deci creşterea presarcinii) şi creşterea rezistenţei vasculare periferice (deci creşterea postsarcinii), ambele crescînd munca inimii, participînd la remodelarea cardiacă şi precipitînd disfuncţia VS cu închiderea unui cerc vicios.
> În plus, factorii neuro-hormonali ar exercita şi un efect direct cardiotoxic.
> Insuficienţa cardiacă este totodată şi o boală inflamatorie, cu creşterea nivelului plasmatic al citokinelor şi dereglarea creşterii miocitare şi a apoptozei, ceea ce contribuie la stimularea fibrozei miocardice şi la alterarea arhitecturii şi performanţei pompei cardiace.

III. Mecanismele declanşării IC

Fenomenele de insuficienţă cardiacă pot apărea:

a) direct prin afectarea primară a contractilităţii miocardice (în miocardite, IMA, miocardopatii toxice);

b) indirect, după epuizarea mecanismului de hipertrofie, în cazul suprasolicitării prin postsarcină sau presarcină crescută.

Hipertrofia constă în mărirea volumului unităţilor contractile ale fibrelor miocardice consecutiv creşterii tensiunii parietale care determină amplificarea sintezei ARN, deci a sintezei proteice. Hipertrofia excesivă conduce însă implicit la hipoxie prin:

- ♦ insuficienţa reţelei coronariene nemodificabile (nu apar vase de neoformaţie → masa tributară capilarului creşte);
- ♦ creşterea raportului volum/suprafaţă de schimb metabolic al fibrei musculare;
- ♦ compresia vaselor intramurale prin creşterea tensiunii parietale;
- ♦ creşterea distanţei între suprafaţa celulară şi centrul fibrei miocardice, ceea ce îngreunează drumul oxigenului.

În consecinţă:

- ◊ consumul de oxigen creşte în timp ce
- ◊ debitul coronarian este adesea redus (prin tahicardie scade durata totală a timpului de relaxare diastolică pe minut; în plus, adesea coexistă ateroscleroză coronariană).

Scanned with OKEN Scanner

Hipoxia consecutivă:
- reduce capacitatea de efort
- favorizează dezvoltarea fibrozei interstițiale (țesut puțin pretențios în ceea ce privește necesarul de oxigen).

Hipertrofia și fibroza interstițială asociate determină **reducerea complianței masei miocardice, scăderea vitezei de relaxare și umplere ventriculară** și deci ***alterarea funcției diastolice***.

→ Suprasolicitarea prin creșterea presarcinii determină dilatare urmată de hipertrofie excentrică.

→ Suprasolicitarea prin creșterea postsarcinii determină hipertrofie concentrică, fără creșterea cavităților.

→ Hipertrofia poate apărea și direct, fără suprasolicitare, compensator unei reduceri a contractilității (hipertrofie primară).

→ Afectarea directă a contractilității conduce la dilatare fără hipertrofie.

Falimentul mecanismelor de compensare duce la *pierderea tonicității miocardice* (dilatație "miogenă"), cu creșterea marcată a cavităților inimii și hipokinezie globală.

Rezumînd, **mecanismele compensatorii reducerii debitului cardiac** de diferite cauze sunt:
- **tahicardia** (declanșată de mecanoreceptorii atriali și de baroreceptorii din vasele mari prin stimulare simpatică – reflex Bainbridge); *atenție!* peste un anumit nivel critic, costul tahicardiei (consumul consecutiv de oxigen) depășește beneficiul acesteia;
- **mecanismul Frank-Starling**;
- **hipertrofia**;
- **redistribuția debitului cardiac spre organele vitale** (vasoconstricția simpatică generalizată nu afectează creierul și cordul – sărace în receptori vasculari de tip alfa – ale căror vase vor rămîne sub predominanță vagală); ischemia juxtaglomerulară va declanșa pe calea SRAA reabsorbția de Na^+ → hiperosmolaritate → hipersecreție HAD; zona juxtamedulară va fi în schimb irigată preferențial, permițînd retenția hidrosalină;
- **retenția hidrosalină**;
- **hiperactivitatea neuro-endocrină**
  - simpatică
  - SRAA
  - sistemul arginină-vasopresină (HAD)
  - sistemul prostaglandinelor (cu rol în redistribuția preferențială)
  - factorul natriuretic atrial.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. DIAGNOSTICULUI DE EXISTENȚĂ A DECOMPENSĂRII CARDIACE

Necesită și precizarea felului decompensării:
- dreaptă, stîngă sau globală;
- acută sau cronică.

1.1. Insuficiența cardiacă stîngă

Subiectiv:
- **dispneea de efort** – simptom cardinal – este consecința stazei retrograde cu dilatație pasivă veno-capilară, extravazare interstițială și rigidizare a plămînului; scăderea complianței pulmonare perturbă reflexul Hering-Breuer (ampliație mică a variațiilor de volum pulmonar) cu tahicardie consecutivă; coparticipă oboseala mușchilor respiratori (suprasolicitați și deficitar irigați) și un grad de bronhospasm; accentuarea stazei poate conduce la dispnee de efort progresivă și chiar dispnee continuă (dispnee de repaus) cu caracter de **ortopnee** (decubitul dorsal accentuînd fenomenele atît prin facilitarea întoarcerii venoase – ceea ce crește angajarea pulmonului – cît și prin limitarea excursiei diafragmului – presat de viscerele abdominale);
- **astenia musculară** survine mai tîrziu, în legătură cu hipoperfuzia musculaturii (sacrificată în procesul de redistribuție a debitului cardiac spre organele vitale); este favorizată de hiponatremie (consecutivă salureticelor și dietei hiposodate) și de medicația antidepresivă;
- **tusea** este echivalentă dispneei și are caracter iritativ; poate fi însoțită de **expectorație** *seroasă* (prin extravazare intraalveolară), *hemoptoică* (prin ruptura capilarelor) sau *muco-purulentă* (în caz de suprainfecție);
- **hemoptizia** apare consecutiv ruperii capilarelor sau/și dilatațiilor anevrismale ale anastomozelor dintre circulația bronșică și cea pulmonară, în condițiile creșterilor mari ale PCP;
- **respirația Cheyne-Stokes** survine în context sugestiv de insuficiență cardiacă stîngă și se produce prin reducerea irigației sanguine a centrilor respiratori;
- **astmul cardiac** este un acces de dispnee paroxistică apărut în condițiile unei creșteri bruște a PCP și se însoțește adesea cu bronhiolospasm (wheezing + subcrepitante) – prin edem bronșic și hiperreactivitate a musculaturii → probleme de diagnostic diferențial cu criza de astm bronșic;
- **edemul pulmonar acut** – forma extremă, supraacută a insuficienței ventriculare stîngi – se produce în condițiile creșterii brutale a PCP (> 30 mm Hg) – depășind forța opusă a presiunii coloid-osmotice a plasmei – cu extravazare nu numai în interstițiu, ci și intraalveolar; determină *dispnee paroxistică* însoțită de *anxietate, agitație* (prin hipoxie cerebrală), *transpirații* și *paloare* (consecutive hipersimpaticotoniei), fiind acompaniată de *tuse cu expectorație seroasă*, spumoasă, rozată și *raluri* crepitante, bronșice și, in extremis, traheale.

Obiectiv:
- cianoză, paloare, eventual ortopnee;
- submatitate la baze, subcrepitante și crepitante în cazurile avansate;
- vîrful cordului deplasat în jos și spre stînga;
- tahicardie, galop, suflu sistolic de IM miogenă, zgomot II accentuat și clivat în focarul pulmonarei;
- puls mic, uneori altern (semn de gravitate deosebită).

Scanned with OKEN Scanner

1.2. Insuficienţa cardiacă dreaptă

Staza sistemică retrogradă determină:

- **cianoză rece** generalizată (prin reducerea vitezei de circulaţie periferică, sîngele se desaturează excesiv de O_2 şi se răceşte);
- **jugulare turgide** (hiperpresiune venoasă);
- **hepatomegalie dureroasă** (în special la palpare) cu **reflux hepatojugular** (tardiv nedureroasă la palpare prin instalarea "cirozei" cardiace) ± **subicter**;
- **edeme - oligurie - nicturie** (prin resorbţia edemelor);
- **revărsate lichidiene** în cavităţile seroase;
- **inapetenţă** şi **greaţă** (stază la nivelul tubului digestiv + efecte iatrogene);
- **matitate cardiacă crescută** transversal (depăşind linia latero-sternală dreaptă) + **pulsaţii epigastrice ale VD** (semn Harzer);
- **galop xifoidian** ± **suflu sistolic** de insuficienţă tricuspidiană miogenă.

Insuficienţa cardiacă dreaptă se poate instala **acut** (în caz de embolie pulmonară) sau **cronic**; poate surveni şi rămîne izolat (CPC, HTAP primitivă, valvulopatiile cordului drept), poate succeda decompensării stîngi, ameliorîndu-i simptomatologia (în special dispneea – prin reducerea stazei pulmonare) sau poate surveni concomitent cu decompensarea stîngă (cauze care afectează global miocardul: miocardite, cardiomiopatii toxice); ultimele două situaţii se încadrează în ***insuficienţa cardiacă congestivă globală***.

Confirmarea paraclinică

RADIOGRAFIA TORACICĂ

- **mărirea umbrei cordului**, eventual cu precizarea gradului cardiomegaliei şi a cavităţii afectate (VS pensează spaţiul retrocardiac inferior, AS spaţiul retrocardiac superior, VD spaţiul retrosternal); disfuncţia diastolică izolată poate evolua cu un cord de dimensiuni normale (ICT < 0,5);
- **staza pulmonară:**
  iniţial (PCP ≤ 17 mm Hg) → dilatarea venelor hilare (centrale) şi periferice (liniile Sylla subclaviculare)
  ulterior (PCP = 18-25 mm Hg) → edem interstiţial reticular + linii Kerley A perihilare groase (40-50 mm × 10-20 mm) şi periferice subţiri (10-30 mm × 1 mm) perpendiculare pe pleură)
  în EPA (PCP ≥ 32 mm Hg) → opacităţi alveolare confluente, "vătuite", imprecis delimitate.

MĂSURAREA PRESIUNII VENOASE

- **presiunea venoasă periferică** este crescută (N = 12-14 cm H_2O);
- **presiunea venoasă centrală (PVC)** se măsoară pe cateter central (la nivelul AD);

ECHOGRAFIA

- permite evaluarea dimensiunilor cavităţilor cordului, grosimii pereţilor, masei VS, kineticii, fracţiei de ejecţie (FEj) şi fracţiei de scurtare (FS = $Ø_dVS$-$Ø_sVS/Ø_dVS$);
- aprecierea Doppler a fluxurilor transvalvulare şi detectarea şi cuantificarea regurgitărilor miogene;
- evaluarea Doppler a funcţiei diastolice a VS (prin aprecierea amplitudinii şi duratei fluxurilor de umplere rapidă) + evaluarea relaxării izovolumice şi complianţei, ajutînd la
- precizarea cauzei determinante a insuficienţei cardiace.

MECANOGRAFIA

- permite determinarea ITS, a FEjVS şi a rapoartelor hemodinamice (Blumberger, Weissler).

METODELE RADIOIZOTOPICE

- permit calcularea precisă a volumelor ventriculare, a FEj şi a umplerii diastolice.

CATETERISMUL CARDIAC

- permite măsurarea exactă a presiunilor terminal-diastolice (a căror creştere constituie un semn precoce de decompensare), aprecierea ventriculografică a dinamicii ventriculare precum şi precizarea substratului lezional al insuficienţei cardiace;
- se practică doar preoperator!

1.3. Disfuncţia diastolică a VS

Poate preceda instalarea disfuncţiei sistolice:

- **clinic:** dispnee de efort + raluri de stază (crepitante la baze), dar
- **paraclinic:**
  * *Rx* – stază pulmonară fără cardiomegalie
  * *echo:*
    - FEjVS = N !
    - raportul amplitudinii E/A ≤ 0,5 la examinarea Doppler a fluxului diastolic transmitral
    - reducerea vitezei de relaxare (durata relaxării > 105 ms)
  * *cateterism:*
    - dP/dt min < 1100 mm Hg/s
    - PVSTD > 16 mm Hg
    - PCP > 12 mm Hg
  * *echo 2D + Doppler* constituie metoda cea mai utilă de examinare în insuficienţa cardiacă, permiţînd:
    - aprecierea cantitativă a dimensiunilor şi geometriei cavităţilor cardiace, grosimii pereţilor, kineticii regionale
    - evaluarea structurilor vasculare, valvulare şi pericardice
    - diagnosticarea şi cuantificarea disfuncţiei sistolice sau/şi diastolice a VS.

Scanned with OKEN Scanner

2. DIAGNOSTICUL AFECŢIUNII DETERMINANTE ŞI A MECANISMULUI DECOMPENSĂRII

2.1. Suprasolicitarea de tip sistolic (prin post-sarcină)

- a ventriculului stîng:
  - stenoză aortică
  - coarctaţie de aortă
  - hipertensiune arterială (5-10% din cazuri);
- a ventriculului drept:
  - stenoză pulmonară
  - hipertensiune arterială pulmonară
  - cord pulmonar acut.

2.2. Suprasolicitarea de tip diastolic (prin presarcină)

- a ventriculului stîng:
  - insuficienţă aortică
  - insuficienţă mitrală
  - malformaţii congenitale cu şunt inversat;
- a ventriculului drept:
  - insuficienţă pulmonară
  - insuficienţă tricuspidiană
  - malformaţii congenitale cu şunt stînga-dreapta
  - defect septal ventricular
  - defect septal atrial
  - persistenţă de canal arterial.

2.3. Afectarea directă a contractilităţii

- miocardite;
- miocardopatii;
- cardiopatie ischemică – 70% din cazuri în Europa şi America de Nord (deci cea mai frecventă cauză);
- cardiotoxice:
  - antidepresive triciclice
  - citostatice antraciclinice
  - abuz de alcool.

3. DIAGNOSTICUL STADIULUI DECOMPENSĂRII

3.1. Clasificarea NYHA

Stadiul	Simptomatologia
I	fără simptome la efort (IC latentă)
II	dispnee la eforturi mari
III	dispnee la eforturi moderate
IV	dispnee de repaus

Tabelul 23.1
Clasificarea NYHA a insuficienţei cardiace

3.2. Clasificarea clinico-radiologică Killip

Stadiul	Caractere clinico-radiologice
I	absenţa semnelor clinice şi radiologice
II	galop, raluri crepitante, jugulare turgide şi/sau edem pulmonar moderat (radiologic)
III	insuficienţă cardiacă severă cu edem pulmonar important (radiologic)
IV	idem + şoc cardiogen

Tabelul 23.2
Clasificarea Killip a insuficienţei cardiace

4. FACTORII PRECIPITANŢI SAU AGRAVANŢI AI DECOMPENSĂRII

- efort fizic intempestiv;
- abateri de la dietă (exces de sare sau lichide);
- abateri de la medicaţie (suprimare intempestivă);
- infecţii respiratorii intercurente;
- embolii pulmonare;
- aritmii care perturbă hemodinamica;
- anemii severe cu efect hiperkinetic;
- hipertiroidie;
- hipervolemie premenstruală sau de sarcină;
- endocardită bacteriană supraadăugată;
- miocardite (RAA, virotice);
- toxice şi droguri inotrop-negative:
  - betablocante
  - calciumblocante (non-dihidropiridinice)
  - citostatice antraciclinice
  - antiaritmice clasa I;
- ischemie miocardică supraadăugată (IMA) ± complicaţii mecanice:
  - disfuncţii de pilier
  - rupturi de pilier sau de perete liber
  - perforaţie de sept;
- stări febrile hiperkinetice;
- supraîncărcare volemică excesivă (eventual iatrogenă).

5. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

5.1. Insuficienţa funcţională viscerală prin deficit de debit:

- insuficienţă renală funcţională (creşterea ureei);
- insuficienţă circulatorie cerebrală.

5.2. Infecţiile intercurente bronhopulmonare (favorizate de stază)

5.3. Ciroza cardiacă (favorizată de staza prelungită cu hepatomegalie dură şi nedureroasă)

5.4. Accidentele tromboembolice

5.4.1. Tromboza venoasă profundă – favorizată de sta-

Scanned with OKEN Scanner

tul prelungit la pat) ± embolii pulmonare consecutive (adesea mici, recurente, determinînd ireductibilitate a decompensării).

5.4.2. **Trombozele intracavitare** – jenează umplerea diastolică (reducînd debitul) şi pot determina embolii pulmonare sau sistemice.

5.4.3. **Trombozele arteriale** (pe fond aterosclerotic + deficit de debit)
- infarct mezenteric;
- infarct miocardic;
- ramolisment cerebral trombotic.

5.5. Accidentele iatrogene

5.5.1. Intoxicaţia digitalică

5.5.2. Tulburările hidroelectrolitice

5.5.3. Hipotensiunea arterială (prin administrare de vasodilatatoare şi diuretice).

5.6. Aritmiile – favorizate de:
- dezechilibre hidroelectrolitice;
- hipoxie miocardică (prin leziuni coronariene, HVS, tulburări de debit);
- hipersimpaticotonie;
- intoxicaţie digitalică;
- efecte proaritmice ale medicaţiei antiaritmice;
- afecţiunea de bază (miocardite);
- dilataţie mecanică.

N.B. a) monitorizarea Holter poate fi necesară pentru diagnosticul aritmiilor maligne;

b) din totalul deceselor prin IC (50% la 5 ani!), 40% din cazuri survin prin moarte subită (de obicei fibrilaţie ventriculară sau oprire cardiacă).

5.7. Patologia decubitului prelungit

5.7.1. Psihoza de inactivitate

5.7.2. Osteoporoza

5.7.3. Escarele

5.7.4. Erizipelul sau limfangita edemului cronic

6. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Documentarea paraclinică a decompensării cardiace poate fi utilă deoarece supradiagnosticarea este frecventă (peste 1/3 din cazurile etichetate drept insuficienţă cardiacă reprezintă confuzii de evaluare):

- ***dispneea de efort*** poate fi cauzată de afecţiuni respiratorii (inclusiv alterarea ventilaţiei în cadrul obezităţii), anemii sau se confundă cu fatigabilitatea de alte cauze (insuficienţă hepatică, insuficienţă renală, depresii nervoase etc.); *accesul de dispnee* se poate confunda cu astmul bronşic (mai ales că bronhospasmul poate fi prezent şi în astmul cardiac);
- ***hemoptizia de cauză cardiacă*** impune diagnosticul diferenţial cu alte cauze: TBC, bronşiectazie, bronholitiază, cancer bronhopulmonar, telangiectazie;
- ***crepitantele bazale*** pun problema diagnosticului diferenţial cu pneumonia (care însă poate complica staza pulmonară – factor favorizant al infecţiei), deşi, de obicei, aceasta este unilaterală (decubitul lateral prelungit favorizează însă staza unilaterală);
- ***hepatomegalia dureroasă*** poate preta la confuzie cu patologia hepato-digestivă (staza viscerală cauzînd şi acuze dispeptice);
- ***retenţia hidrosalină*** impune diagnosticul diferenţial cu numeroase alte situaţii cu ascită şi edeme în care însă presiunea venoasă este normală.

PROFILAXIE

1. PROFILAXIA PRIMARĂ (a cauzelor care pot determina decompensarea):
- malformaţii congenitale (consum de medicamente toxice sau boli contagioase în cursul primei săptămîni de sarcină);
- RAA (miocardite, valvulopatii);
- HTA (cardiopatie hipertensivă);
- etilism (miocardopatie etanolică);
- BPOC (CPC);
- ateroscleroză (boală ischemică cronică a inimii).

2. PROFILAXIA SECUNDARĂ (a cauzelor care pot precipita decompensarea):
- luarea în evidenţă şi dispensarizarea cardiacilor + orientarea sau reorientarea profesională a acestora;
- tratamentul prompt şi energic al factorilor precipitanţi:
  - embolii
  - tahiaritmii
  - grefă bacteriană
  - sarcină;
- evitarea eforturilor fizice excesive la cardiacii compensaţi (ex.: stagiul militar);
- tratamentul chirurgical al leziunilor curabile:
  - valvulopatii;
  - pericardită constrictivă;
  - malformaţii congenitale;
  - tumori benigne cardiace (mixom).

TRATAMENT

OBIECTIVE:

1) **restaurarea şi menţinerea unei hemodinamici normale** (prevenirea recurenţei decompensării) cu ameliorarea calităţii vieţii;
2) **prevenirea complicaţiior** (care alterează calitatea vie-

Scanned with OKEN Scanner

ții și pot avea risc vital);

3) **prelungirea vieții.**

Mijloace și principii:

1. tratamentul cauzal – corecția cardiopatiei de fond + identificarea și tratamentul prompt al factorilor precipitanți;
2. reducerea muncii inimii prin măsuri igieno-dietetice și reducerea postsarcinii cu ajutorul medicației vasodilatatoare *(principiul cruțării)*;
3. depleția hidrosalină cu ajutorul medicației diuretice *(principiul depletizării)*;
4. ameliorarea contractilității prin medicație inotrop-pozitivă *(principiul tonifierii)*.

1. REGIMUL IGIENO-DIETETIC

1.1. Repausul fizic

În funcție de severitatea insuficienței cardiace, se impun:

- evitarea eforturilor fizice mari;
- creșterea numărului orelor de repaus la pat sau în fotoliu.

Efecte scontate:

→ reducerea stazei pulmonare;

→ reducerea muncii inimii;

→ creșterea diurezei (crește eficiența furosemidului).

1.1.1. Repausul complet se recomandă (pentru perioade limitate) în caz de:

- IMA;
- miocardită acută;
- insuficiență cardiacă ireductibilă.

N.B. Reamintim efectele negative ale repausului complet prelungit:

- deprimare psihică;
- tromboflebită (se previne prin masaj, gimnastică pasivă, benzi elastice compresive, mici doze de heparină);
- bronhopneumonie hipostatică;
- constipație rebelă (impune efort de defecație, de aceea se previne prin administrare de laxative ușoare);
- osteoporoză;
- hipotrofie musculară;
- hTA ortostatică.

1.1.2. Repausul relativ se recomandă în formele ușoare și medii și se efectuează în fotoliu sau la pat (în poziție semișezîndă). După 1-2 săptămîni este necesar a se trece la plimbări, inițial prin cameră, apoi prin împrejurimi. Clasa II NYHA impune doar limitarea activității fizice la 4-6 h/zi (de preferință alternînd activitatea cu repausul).

1.2. Repausul psihic este de asemenea absolut necesar:

- evitarea stresului;
- atmosferă calmă, relaxantă, în familie și societate (asociere de sedative la nevoie);
- psihoterapie: încredere în medic, în eficiența terapiei, în posibilitatea recuperării;
- asigurarea unui somn eficient, recuperator (recurgînd la nevoie la somnifere).

Menținerea unei activități profesionale compatibile cu posibilitățile miocardului (eventual testat ergometric), deși uneori dificil de realizat pe plan social, este indispensabilă menținerii echilibrului moral.

1.3. Dieta

1.3.1. Restricția sodată este elementul cel mai important și se aplică diferențiat și progresiv, în funcție de clasa funcțională:

a) clasa I NYHA impune:

- excluderea alimentelor care conțin cantități mari de sare:
  - brînzeturi sărate (telemeaua se poate desăra dacă se menține 48h în apă schimbată de cîteva ori pe zi)
  - conserve
  - murături în saramură
  - icre tescuite
  - măsline
  - mezeluri;
- interzicerea adăugării de sare la masă.

b) clasa II-III NYHA impune în plus:

- interzicerea adăugării de sare la gătit;
- utilizarea sării fără sodiu (mai ales în condițiile utilizării de saluretice și digitalice).

c) clasa IV NYHA necesită în plus:

- renunțarea temporară la carne, lactate, ouă, morcovi, țelină, ridichi (bogate în sare intrinsecă), pînă la trecerea terapeutică în clasa III NYHA.

1.3.2. Aportul de lichide va fi lăsat liber dacă nu există rezistență la saluretice (restricția de sare antrenează automat reducerea necesității ingestiei de lichide); lichidele vor fi însă consumate în prize mici (mx. 150 ml la o priză) și repetate, eșalonat pe parcursul întregii zile.

1.3.3. Aportul caloric va fi corespunzător gradului de efort permis și eventualei necesități a scăderii ponderale (în general sub 2000 cal/zi, la obezi reducîndu-se pînă la 1000 cal/zi).

1.3.4. Aportul de potasiu (necesar zilnic = cca 2-3 g/zi) se realizează prin consum de fructe și legume:

TABEL DE ECHIVALENȚĂ

1 g KCl =	*500 g*	suc de mere
	120 g	caise, banane, nuci, cartofi, conopidă, dovlecei
	200 g	cireșe, struguri
	175 g	morcovi
	60 g	leguminoase uscate, fructe uscate (smochine, curmale, stafide, mere, prune, pere)
	2	portocale sau tomate
	1/2	grapefruit

Scanned with OKEN Scanner

1000 mg KCl = 535 mg K^+ = 13,5 mEq K^+

N.B. a) se recomandă pentru asezonare utilizarea de mărar, pătrunjel, leuștean, cimbru, tarhon, foi de dafin, zeamă de lămîie, mici cantități de piper etc. (altfel, mîncarea fiind fadă, bolnavul abandonează dieta!);

b) consumul de băuturi alcoolice va fi evitat, iar cel de cafea va fi limitat la 1 ceașcă/zi, după masă.

2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

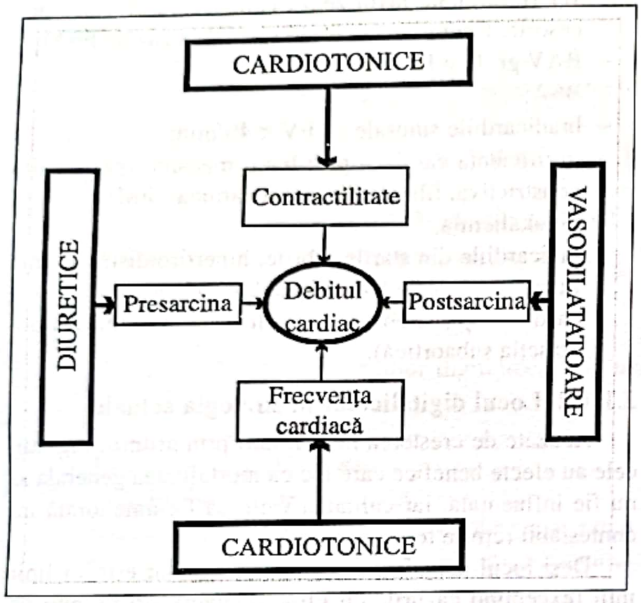


Figura 23.1
Schema clasică a punctelor de impact al medicației în insuficiența cardiacă

2.1. Cardiotonicele

2.1.1. Digitalicele (utilizate de 200 de ani în terapia insuficienței cardiace) sunt glicozizi extraşi din *digitalis purpurea* (digitoxina sau digitalina) şi *digitalis lanata* (lanatosidul C, digoxinul) sau produşi de semisinteză (desacetil-lanatosid, acetil-digitoxin, β-metil-digoxin). Formula chimică include: compus steroidic + inel lactonic la C_{17} + radical glucidic.

Creşterea contractilității miocardice, dat fiind rolul-cheie al Ca^{2+}, se face fie prin creşterea Ca^{2+} la nivelul proteinelor contractile, fie prin creşterea sensibilității proteinelor contractile la Ca^{2+}.

Depolarizarea electrică declanşează influxul de Na^+ şi apoi al Ca^{2+} în celulă prin canale specializate. Ca^{2+} ce pătrunde în celulă este suficient pentru a determina eliberarea Ca^{2+} sechestrat în reticulul sarcoplasmatic; acesta se va fixa pe *troponină*, inhibîndu-i efectul de blocare a interacțiunii actină-miozină.

Relaxarea are loc consecutiv expulzării Ca^{2+} din celulă care se produce prin Ca^{2+}–ATP-ază sau prin schimb ionic: 1 Ca^{2+} iese la schimb cu 3 Na^+, iar 2 K^+ intră la schimb cu 3 Na^+ (sub acțiunea Na^+-K^+-ATP-azei).

Mecanismul de acțiune:

- inhibă ATP-aza membranară, blocînd pompa de Na^+ (creşte Ca^{2+} intracelular):
  - favorizează influxul de Ca^{2+} şi Na^+ şi efluxul de K^+ în cursul depolarizării
  - favorizează eliberarea Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmic
  - stimulează enzimele care favorizează transportul Na^+ în cursul depolarizării;
- scurtează durata şi amplitudinea potențialului de acțiune, scăzînd nivelul potențialului de repaus;
- reduce stimularea axului RAA (indirect, prin ameliorarea debitului renal);
- restaurează baroreflexele deprimate.

Eficiența depinde (*Figura 23.2*) de:

- absorbția intestinală;
- legarea de proteinele plasmatice (determină durata de acțiune).

Efectele farmacologice (în general, digitalicele au asupra miocardului contractil un efect stimulant, iar asupra țesutului embrionar – cardiorector – un efect deprimant):

- *efect inotrop (+):*
  - creşte debitul cardiac şi FEj → indirect creşte diureza
  - scade PVSTD
  - creşte aportul şi utilizarea O_2 la nivelul creierului şi rinichiului;
- *efect tonotrop (+):* scurtează fibra miocardică

ABSORBȚIA INTESTINALĂ (determină eficiența per os)	%	DROGUL	%	LEGAREA DE PROTEINELE PLASMATICE (determină durata de acțiune)
eficiente p.o.	80-90	DIGITOXINĂ	90-95	efect tardiv
	70-80	ACETIL-DIGITOXINĂ	70-80	dar durabil
	50	DIGOXIN	50	efect intermediar
eficiente i.v.	40	LANATOSID	10	efect prompt
	3-10	STROFANTINĂ	5	dar pasager

Figura 22.2
Schema consacrată (clasică) a variației eficienței şi duratei efectului digitalicelor

Scanned with OKEN Scanner

- *efect cronotrop (-):* scade frecvenţa cardiacă (cînd ritmul este sinusal), atît direct, prin deprimarea amplitudinii şi duratei potenţialului de acţiune, cît şi indirect, prin stimulare vagală;

N.B. Efectul bradicardizant este invers proporţional cu efectul tonotrop:

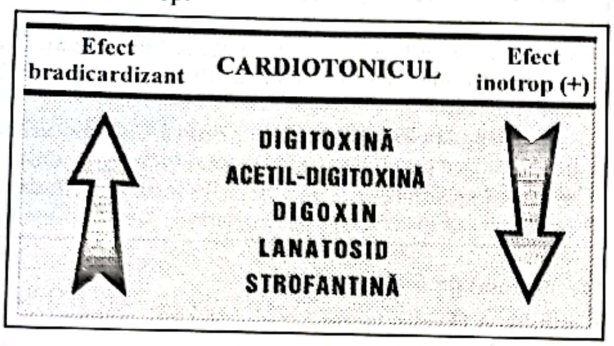


Figura 23.3
Variaţia efectelor bradicardizant şi inotrop (+)

- *efect batmotrop (+):* creşte excitabilitatea fibrelor miocardice (contracarată, la doza terapeutică, de efectul antiaritmic al creşterii aportului de O_2 prin ameliorarea fluxului coronarian, consecutiv bradicardizării); în caz de supradozaj însă, apar EsV, TPV, FbV; cel mai puternic efect de acest gen îl are strofantina, de aceea este strict interzisă utilizarea ei pe cord digitalizat sau în caz de hipokaliciţie (consecutiv administrării de saluretice); creşterea automatismului centrilor terţiari idioventriculari este consecinţa efluxului de K^+ şi influxului intracelular de Na^+, ceea ce amplifică depolarizarea diastolică a centrilor idioventriculari;
- *efect dromotrop (-):* deprimarea conducerii intrajoncţionale se produce atît direct, cît şi prin intermediul vagului; clinic, doza terapeutică produce bradicardizare (în caz de FbA); supradozajul poate produce BAV.

Efectele hemodinamice:

Bradicardia este consecinţa acţiunii a 4 factori:

1) acţiunea directă asupra nodului sinusal;

2) acţiunea indirectă vagală asupra nodului sinusal;

3) anularea reflexului tahicardizant cu punct de plecare în zona sinocarotidiană, consecutiv creşterii debitului cardiac;

4) anularea reflexului tahicardizant Bainbridge cu punct de plecare intraatrial, consecutiv scăderii PVC şi PAS.

Bradicardia ar trebui să scadă debitul cardiac/minut, dar acest efect este practic contracarat de creşterea debitului sistolic (volumului sistolic ejectat) consecutiv alungirii diastolei (deci creşterii umplerii diastolice), precum şi de creşterea forţei de contracţie a miocardului (care măreşte FEj, scăzînd volumul terminal-diastolic restant).

Postsarcina scade consecutiv diminuării tonusului simpatic vasoconstrictor, deci consecutiv creşterii sectorului de capacitanţă (venos) al arborelui circulator.

Presarcina scade prin efectul diuretic secundar ameliorării irigaţiei renale datorită creşterii debitului cardiac, dar şi prin reducerea reabsorbţiei tubulare de Na^+.

Efectul asupra consumului de O_2

Deşi pe cord normal digitalicele cresc consumul de O_2 miocardic, pe cord decompensat consumul scade consecutiv reducerii diametrului inimii şi deci a tensiunii miocardice parietale (wall-stress) în cursul diastolei.

2.1.1.1. Contraindicaţiile digitalizării:

A. absolută: intoxicaţia digitalică (doar atît!).

B. relative:

- EsV/TPV suspecte de a fi provocate de digitalice;
- WPW (digitala favorizează conducerea pe calea accesorie, fiind periculoasă în special în caz de FbA);
- BAV gr. II şi III;
- BSA;
- bradicardiile sinusale cu FV < 40/min;
- insuficienţa cardiacă prin baraj mecanic (pericardita constrictivă, fibroelastoza miocardică, StM);
- hipokaliemia;
- tahicardiile din stările febrile, hipertiroidism, astenia neurocirculatorie (sindroame hiperkinetice);
- cardiomiopatia obstructivă (digitala accentuează obstrucţia subaortică).

2.1.1.2. Locul digitalicelor în strategia actuală

Acuzate de creşterea mortalităţii prin aritmii, digitalicele au efecte benefice care fac ca mortalitatea generală să nu fie influenţată, iar calitatea vieţii să fie ameliorată incontestabil (creşte toleranţa la efort).

Deşi locul actual al digitalicelor nu mai este în linia întîi (exceptînd cazurile cu FbA asociată), ori de cîte ori inhibitorii ECA în combinaţie cu diureticele sau/şi betablocantele nu îmbunătăţesc suficient calitatea vieţii (chiar în ciuda creşterii FEj uneori), se impune digitalizarea (inclusiv în cazurile cu IC moderată).

2.1.1.3. Arsenalul digitalic

° **DIGITOXINA** (Digitalina) – glicozidul cel mai eficient, extras din digitalis purpurea.

Particularităţi:

- absorbţie digestivă marcată (90%), dar lentă;
- acţiune tardivă, dar durabilă (datorită legării de proteinele transportoare, ceea ce determină şi risc cumulativ crescut): intră în acţiune la 90-120', atinge efectul maxim la 8h, dispare din organism la cca 14 zile de la ingestie; tratamentul de întreţinere necesită pauze (risc de intoxicaţie!);
- metabolizare predominant hepatică (90%); intră în ciclul enterohepatic, deci impune prudenţă la hepatici (riscă să se acumuleze, cu efect toxic consecutiv);
- eliminare renală slabă (doar 10%), deci este preferabilă în insuficienţa renală;
- efect bradicardizant superior efectului cardiotonic, deci este preferabilă în FbA cu ritm rapid.

Mod de prezentare:

- comprimate: 1 cp = 0,10 mg;
- soluţie hidroalcoolică glicerinată: 1 ml = 50 picături = 1 mg (5 pic = 0,10 mg = 1 cp).

Scanned with OKEN Scanner

° **DIGOXIN** – extras din digitalis lanata.

Particularităţi:
- se plasează ca eficienţă, perioadă de latenţă şi durată de acţiune la jumătatea distanţei dintre strofantină şi digitalină;
- absorbţie digestivă = 50%, fixare pe proteinele plasmatice = 50%;
- metabolizare hepatică = 10%, nu intră în ciclul entero-hepatic, deci este recomandabil în insuficienţa hepatică;
- eliminare predominant renală (90%), deci este contraindicat în IRC.

Mod de prezentare:
- comprimate: 1 cp = 0,25 mg (preferabil ca tratament de întreţinere: 1 cp/zi);
- fiole: 1 f = 0,50 mg (preferabil pentru rezolvarea tahiaritmiilor);
- soluţie pentru uz adulţi: 1 ml = 45 pic = 1 mg (1 cp = 11 pic).

° **ACETIL-DIGITOXINA** (Acylanid, Nidacil)

Particularităţi:
- efect bradicardizant superior altor digitalice, fiind utilă deci în:
  - IC + tahiaritmie;
  - IC + tahicardie importantă;
  - FbA/FlA + cord decompensat.
- cumulează suficient, dar se elimină totuşi mai rapid decît digitoxina (este utilizabilă deci în tratamentul de întreţinere);
- efect inotrop satisfăcător.

Mod de prezentare:
- comprimate: 1 cp = 0,20 mg;
- soluţie: 1 ml = 35 pic = 0,50 mg (1 cp = 14 pic);
- supozitoare: 1 sup = 0,50 mg;
- fiole: 1 f = 0,20 mg (preferabil în tratamentul în urgenţă al tahiaritmiilor).

° **LANATOSID C**

Particularităţi:
- absorbţie intestinală slabă (se evită administrarea p.o.);
- fixare redusă pe proteinele plasmatice, ceea ce face ca efectul să fie prompt (intră în acţiune în mx. 15'), deci administrarea optimă este i.v., în urgenţă; efectul inotrop (+) major şi prompt (dar bradicardizant redus) îl recomandă în special în insuficienţa cardiacă fără tahicardie, precum şi în EPA;
- durata de acţiune redusă (8-12h), eliminarea rapidă şi efectul cumulativ minor îl recomandă în special în cazurile în care supradozajul este foarte periculos: IMA, EPA pe cord digitalizat, copii, bătrîni.

Mod de prezentare:
- fiole: 1 f = 0,4 mg;
- comprimate: 1 cp = 0,25 mg;
- soluţie: 1 ml = 30 pic = 1 mg (1 cp = 7 pic);
- supozitoare: 1 sup = 1 mg (absorbţie foarte slabă).

° **BETA-METIL-DIGOXINA**

Particularităţi:
- preparat cu o biodisponibilitate ridicată şi constantă, reuneşte avantajele digitoxinei şi strofantinei, fără a avea dezavantajele acestora;
- absorbţie orală = 90%, doza necesară = 2/3 din doza de digoxin.

Mod de prezentare:
- comprimate: 1 cp = 0,10 mg;
- fiole: 1 f = 0,20 mg;
- soluţie: 1 ml = 45 pic = 0,60 mg (1 cp = 5 pic).

° **DESACETIL-LANATOSID**

Particularităţi: proprietăţi inotrope similare cu lanatosidul C, dar acţiunea cronotrop (–) şi dromotrop (–) este şi mai slabă, iar acţiunea batmotrop (+) mai puternică.

Mod de prezentare:
- comprimate: 1 cp = 0,20 mg;
- fiole: 1 f = 0,20 mg.

° **STROFANTINA** – glicozid extras din *strofantus gratus* sau *strofantus kombé*.

Particularităţi:
- practic, circulă fără a se lega de proteinele transportoare, ceea ce face ca efectul său să fie foarte prompt (în 5' de la administrarea i.v.), dar de scurtă durată (eliminare rapidă);
- acţiunea inotrop (+) foarte puternică şi cronotrop (–) redusă o recomandă în tratamentul EPA, dar exclusiv pe cord nedigitalizat;
- este contraindicată la pacienţii digitalizaţi (în cazul digitalinei, autorii recomandau o pauză de cca 2 săptămîni) sau predispuşi la aritmii (hipokaliemie, hipoxie, bătrîni).

Mod de prezentare – exclusiv fiole – Strofantină G 1 f = 0,25 mg (pentru adulţi) sau 0,125 mg (uz pediatric);

2.1.1.4. Tactica digitalizării

Scopurile farmacologice şi clinice ale digitalizării:

1) saturarea miocardului cu digitală (compensarea clinică) → ETAPA DE ATAC;
2) menţinerea saturării (menţinerea compensării clinice) → ETAPA DE ÎNTREŢINERE.

Mod de realizare:

- **rapid:** administrarea întregii doze necesare saturării ("full digitalising dosis") în 24h – riscantă;
- **mediu:** în 3-5 zile (preferată de majoritatea medicilor);
- **lent:** în 7 zile (utilizînd direct doza de întreţinere), recomandată în cazurile care necesită prudenţă deosebită.

Doza de saturare:

Digitoxina → 1,5-2 mg = 75-100 pic = 15-20 cp.

Lanatosidul C → 1,6 mg = 4 fiole.

Digoxin → p.o. → 2,5 mg = 10 cp (absorbţia fiind limitată, doza per os este mai mare decît doza i.v.);
→ i.v. → 1,5 mg = 3 fiole.

Scanned with OKEN Scanner

Schemă de saturare cu Digoxin:

zilele I-II	1 cp la 8h
ziua III	1 cp la 12 h
zilele IV-V	1 cp la 24h

Regulile digitalizării:

1) Verificare dacă bolnavul a primit digitalice recent (cord digitalizat?).

2) Alegerea digitalicului în funcție de scop (bradicardizare sau tonifiere?).

3) Preferarea drogurilor pentru care medicul are experiență.

4) Verificarea (la început, dar și în cursul tratamentului) a funcției renale (creatinina) și hepatice (TGP), a ionogramei (K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}) și ECG; atenție la tulburările grave de excitabilitate ventriculară, WPW, insuficiența renală decompensată!

5) Respectarea contraindicațiilor, mai ales a intoxicației digitalice (risc vital), ca și a situațiilor în care digitalizarea poate agrava barajul mecanic (CMHO).

6) Bradicardizarea cu orice preț poate fi nocivă: în hipertiroidie și miocardite se riscă supradozajul, iar, în insuficiența aortică, bradicardia alungește diastola și crește regurgitarea, agravînd hemodinamica.

7) A nu se confunda impregnarea (efect dorit) cu intoxicația – saturarea miocardului determină modificări ECG caracteristice:

– denivelări ST "în ghirlandă" (opuse ca sens deflexiunii majore a complexului QRS);

– scurtarea duratei intervalului QT (prin scurtarea duratei depolarizării);

– apariția undei U (pierderea K^+ ar favoriza post-potențialele).

8) Dozarea digoxinemiei este indicată în caz de:

- ◊ rezistență la tratament: reală (hipertiroidism, miocardită) sau aparentă (doză insuficientă);
- ◊ aritmii severe (cauzate sau nu de digitalice?);
- ◊ interacțiuni medicamentoase care scad sau cresc necesarul digitalic.

N.B. Deși marja eficacității (ineficiență/toxicitate) pare redusă, dozarea drogului în sînge este rareori necesară:

	DIGITOXINĂ	DIGOXIN
ineficiență	< 10 ng/ml	< 1 ng/ml
toxicitate	> 35 ng/ml	> 2 ng/ml
eficiență	10-35 ng/ml	1-2 ng/ml

9) La vîrstnici peste 70 de ani și la pacienții cu IRC doza de întreținere se înjumătățește (DIGOXIN 0,125 mg/zi).

10) În caz de eficiență inferioară celei scontate, se preferă creșterii exagerate a dozei de digitalic asocierea de doze mici de betablocante (pentru a favoriza bradicardizarea) sau de vasodilatatoare (dacă efectul inotrop pozitiv nu este suficient).

Eficiența clinică se urmărește zilnic prin:

- frecvența pulsului;
- frecvența respirației;
- dispariția crepitantelor bazale;
- diureză;
- greutate;
- edeme;
- hepatomegalie.

Doza de întreținere:

Este variabilă de la pacient la pacient și se stabilește prin tatonare; se utilizează exclusiv preparate orale:

* Digoxinul se administrează de obicei zilnic (1 cp/zi);
* Digitoxina se administrează cu pauze: 1 cp la 2 zile sau timp de 4-5 zile/săptămînă.

2.1.1.5. Conducerea practică și supravegherea tratamentului digitalic

Nu există posologie standard pentru digitalice; o serie de situații impun *reducerea dozei* sau chiar *abținerea temporară:*

a) stări metabolice care scad pragul FbV:
- hipokaliemia (de obicei secundară salureticelor kaliopenizante)
- hipomagneziemia
- hipercalcemia (administrarea i.v. la pacienții digitalizați a preparatelor de Ca este strict contraindicată!)
- hipoxemia;

b) vîrsta avansată;

c) insuficiența renală (contraindică digoxinul) impune reducerea medicației în funcție de creatininemie;

d) insuficiența hepatică (contraindică digitalina);

e) utilizarea medicamentelor care scad metabolizarea hepatică a digoxinului impune reducerea dozei (altfel se riscă intoxicația): verapamil, chinidină, propafenonă, amiodaronă, flecainidă, spironolactonă;

f) sarcina permite doar digoxinul (singurul cardiotonic care nu trece bariera feto-placentară).

Asocieri medicamentoase riscante în cursul digitalizării cronice:

- **strofantina** → risc de FbV; este permisă administrarea doar după sevraj digitalic de 7-14 zile!
- **calciu i.v.** (nu și preparatele orale sau i.m.) – risc de TPV/FbV!
- **beta-blocantele** sau/și **Ca-blocantele de tip verapamil** → efect sinergic bradicardizant și blocant a-v; asocierea prudentă este permisă în caz de necesitate absolută, pentru a contracara efectul inotrop (–) al β-blocantelor sau Ca-blocantelor!
- **ajmalina** → risc de stop cardiac!
- **beta-adrenergicele** (adrenalina, efedrina, isoprenalina) → risc de TPV → FbV!
- **diureticele hipokaliemiante** → favorizează intoxicația digitalică precoce!
- **chinidina** → favorizează torsada vîrfului!

Scanned with OKEN Scanner

2.1.1.5. Intoxicaţia digitalică

Factori favorizanţi:

- miocard foarte alterat;
- hipoxie;
- tulburări electrolitice:
  - hipopotasiemia, de obicei iatrogenă (diuretice K+-spoliatoare)
  - hipomagneziemia
  - hipercalcemia;
- hipotiroidie;
- IRA;
- interferenţele medicamentoase.

Manifestări clinice:

- *digestive:* inapetenţă, greaţă, vărsături, diaree;
- *neurologice:* astenie, cefalee, diplopie, xantocromie;
- *psihice:* astenie, depresie, stare confuzională, delir;
- *cardiace:*
  - tulburări de excitabilitate
  - EsV monomorfe, bigeminism
  - EsV polimorfe, în salve
  - TPV → FbV
  - tahisistolie atrială
  - ritm joncţional de substituire
  - pacemaker vagabond
  - tulburări de conducere
  - bloc sino-atrial, BAV gr. II sau III.

Tratament:

° **ÎNTRERUPEREA DIGITALICULUI;**

° CLORURĂ DE POTASIU 10% 15-20 ml solvit în 250 ml glucoză 5%, perfuzat i.v. lent (60-90') sau 8-10 g/zi p.o.;

° ATROPINĂ 1 mg × 2-4/zi în caz de bradicardie excesivă, BAV, tulburări digestive;

° FENITOINĂ (unicul aritmic cu efect dromotrop pozitiv!): 1 tb = 100 mg/3-4-6h p.o. sau 50-100 mg i.v. în 5' sub control ECG (întrerupînd administrarea la dispariţia aritmiei);

° XILINĂ (recomandată în special în EsV frecvente şi TPV): 50-100 mg i.v. în bolus, apoi perfuzie de 1-5 mg/min;

° SULFAT DE MAGNEZIU (în EsV sau TPV – numai în caz de hipomagneziemie atestată!);

° CANRENOAT DE POTASIU (antialdosteronic economizator de K+);

° ANTICORPI ANTIDIGITALICI (fragmentele Fab = tratamentul optim!);

° ESV TEMPORARĂ în caz de BSA sau BAV simptomatice.

2.1.2. Alte cardiotonice

Există preocupări deosebite ale cercetării farmaceutice pentru a pune la dispoziţia clinicienilor cardiotonice şi mai performante (*Tabelul 23.3*).

I. Creşterea Ca^{2+} intracelular	
1) inhibarea ATP-azei pompei Na^+/K^+	GLICOZIDE
2) creşterea AMPc intracelular	
A. stimularea β1-receptorilor	
a) β-adrenergice cu efect vasodilatator	ISOPRENALINĂ DOPAMINĂ DOBUTAMINĂ
b) β-adrenergice fără efect vasodilatator	XAMOTEROL PRENALTEROL
B. inhibarea fosfodiesterazei	
a) piridinice	AMRINONĂ MILRINONĂ
b) imidazolinice	ENOXIMONĂ PIROXIMONĂ
c) benz-imidazolinice	SULMAZOL PIMOBENDAN
d) metil-xantice	AMINOFILINĂ
C. stimularea directă a adenilciclazei	FORSKOLINE
D. mecanism neclar	GLUCAGON
3) creşterea duratei de deschidere a canalelor calcice	BAY K 8644
4) creşterea duratei de deschidere a canalelor sodice	
II. Creşterea sensibilităţii actinei şi miozinei la Ca^{2+}	PIMOBENDAN SULMAZOL
III. Creşterea coenzimei metabolismului energetic	UBIQUINONA (coenzima Q_{10})

Tabelul 23.3
Clasificarea cardiotonicelor după modul de acţiune

Calităţile cardiotonicului ideal
(după Goldenberg & Cohn, 1987)

- **să amelioreze contractilitatea miocardică;**
- **să crească aportul de O_2 la ţesuturi;**
- **să redistribuie favorabil debitele sanguine regionale;**
- **să scadă supraîncărcarea pulmonară;**
- **să nu producă aritmii;**
- **să nu crească consumul de O_2 al miocardului;**
- **să poată fi administrat atît p.o., cît şi i.v.;**
- **să intre rapid în acţiune (să fie prompt);**
- **să aibă durată de acţiune lungă (priză zilnică unică!);**
- **să nu aibă efecte secundare extracardiace;**
- **să facă să dispară semnele insuficienţei cardiace (ameliorînd calitatea vieţii) şi, dacă este posibil, să oprească progresia deteriorării cardiace (alungind supravieţuirea).**

Scanned with OKEN Scanner

° **DOPAMINA**

Mod de acțiune: precursor noradrenalinic care stimulează β-receptorii miocardici și receptorii dopaminergici ai patului vascular renal și mezenteric, determinînd efect antișoc:

- vasodilatație în teritoriile vitale, sensibile la ischemie;
- creșterea tonusului venos, deci reducerea sectorului de capacitanță și creșterea întoarcerii venoase;
- creșterea contractilității miocardice.

Mod de administrare: i.v., în perfuzie, în doza minimă eficientă de 4-12 μg/kgc/min.

N.B. Dozele mai mari de 5 μg/kgc/min pot induce tahicardie și creșterea consumului de O_2 al miocardului!

° **DOBUTAMINA**

Mod de acțiune: derivat al dopaminei, cu efect inotrop mai puternic, fără a crește excitabilitatea și consumul de O_2 miocardic, dar cu efecte de distribuție mai slabe.

Mod de administrare: 5-15 μg/kgc/min (indicat în șocul cardiogen primar).

N.B: a) asocierea Dopamină + Dobutamină în doze egale (5 μg/kgc/min) ar fi deosebit de eficientă, efectul vasodilatator renal fiind optim;

b) ambele se administrează în perfuzie i.v. continuă, de preferință cu seringă electrică, în condiții de monitorizare, în secțiile ATI sau UTIC.

2.2. Medicația vasodilatatoare

A. După modul de acțiune	
• direct asupra musculaturii netede	NITRIȚI HIDRALAZINĂ NITROPRUSIAT DIAZOXID
• antagoniști ai α-receptorilor	PRAZOSIN
• simpaticomimetice	ISOPRENALINĂ DOBUTAMINĂ
• inhibitori ai sistemului RAA	CAPTOPRIL ENALAPRIL LISINOPRIL RAMIPRIL QUINAPRIL
B. După locul de acțiune	
♦ arteriolar	HIDRALAZINĂ FENTOLAMINĂ NIFEDIPINĂ DILTIAZEM MINOXIDIL
♦ venos	NTG ISDN MOLSIDOMINĂ NITROPRUSIAT
♦ micști	PRAZOSIN TRIMETAPHAN CAPTOPRIL

Tabelul 23.4
Clasificarea medicației vasodilatatoare

Reducerea debitului cardiac declanșează mecanisme de restabilire a volemiei (retenție hidrosodată), dar și de redistribuție spre organele vitale, cu prețul sacrificării restului teritoriilor prin vasoconstricție (atît în sectorul arterial de rezistență, cît și în cel venos de capacitanță). Depășirea efectului benefic al acestei vasoconstricții determină creșterea muncii inimii, ceea ce justifică utilizarea medicației vasodilatatoare atît pentru sectorul venos (pentru reducerea întoarcerii venoase, deci a presarcinii), cît și pentru sectorul arterial (pentru reducerea rezistenței vasculare sistemice la ejecție, deci a postsarcinii).

Utilizată inițial ca medicație de rezervă (în caz de eșec al tratamentului digitalo-diuretic), vasodilatatoarele constituie astăzi medicația de linia întîi.

Indicații:

- IC hiposistolică (prin scăderea contractilității) de orice clasă;
- IC cauzată de valvulopatiile cu regurgitare sau asociată cu regurgitări valvulare (vasodilatatoarele au efect salutar în regurgitările acute);
- EPA cardiogen;
- sindroame de debit scăzut după intervențiile chirurgicale pe cord deschis.

Contraindicații:

- TAs ≤ 90 mm Hg;
- stenoze valvulare strînse, cu debit fix.

2.2.1. Vasodilatatoare administrabile per os

2.2.1.1. Inhibitorii ECA

Constituie în prezent medicația de primă intenție a IC indiferent de stadiu și etiologie (în afara contraindicațiilor certe). Vaste studii clinice au demonstrat indubitabil:

- ❑ reducerea semnificativă a mortalității totale (cu ≈ 25%) și cardiovasculare;
- ❑ scăderea incidenței morții subite;
- ❑ frînarea progresiei deteriorării funcționale, cu ameliorarea FEj;
- ❑ ameliorarea semnificativă a calității vieții;
- ❑ scăderea necesarului de diuretice.

Indicație: disfuncția ventriculară sistolică în orice stadiu (inclusiv pacienții asimptomatici – clasa I NYHA – cărora le frînează progresia bolii), deci ori de cîte ori FEj < 40%, exceptînd cazurile cu intoleranță sau contraindicații certe.

Contraindicații:

a) absolute
- sarcina
- antecedente de anurie sau angioedem
- iminența de șoc cardiogen (pînă la stabilizarea hemodinamică);

b) relative (impun administrare monitorizată și prudentă)
- hTA (TAs < 80 mm Hg)
- hiponatremie (Na^+ < 130 mEq/l) → risc de hTA
- creatininemie > 3 mg/dl
- hiperpotasiemie > 5,5 mEq/l
- stenoza bilaterală a arterelor renale.

Scanned with OKEN Scanner

Reguli de administrare:

1) Iniţierea cu doze joase (CAPTOPRIL 6,25 mg × 2-3/zi, ENALAPRIL 2,5 mg × 2/zi, LISINOPRIL 2,5 mg × 1/zi) şi creştere lentă în caz de bună toleranţă (dublînd doza la 3-7 zile) pînă la *doza-ţintă* de minimum 150 mg/zi pentru captopril şi 20 mg/zi pentru enalapril şi lisinopril (doze atestate ca eficacitate de către marile trialuri).

2) Supravegherea creatininemiei şi potasiemiei la 3 zile în primele 2 săptămîni de tratament, ulterior periodic (în special în cazurile cu antecedente personale de hTA, hiponatremie, azotemie, diabet).

3) Optimizarea dozei de diuretic (în cazul cînd acesta este indicat, deci în caz de retenţie hidrosalină) înainte de iniţierea terapiei cu inhibitori ECA.

4) Suplimentarea de K^+ ± asociere de spironolactonă în caz de hipopotasiemie persistentă după introducerea inhibitorilor ECA (de obicei nu este necesar, aceştia interferînd sinteza de aldosteron).

5) Thienopiridinele (TICLOPIDINĂ, CLOPIDOGREL) ar fi preferabile ca tratament asociat cu viză antiagregantă deoarece aspirina (AINS) reduce efectele benefice vasodilatatoare mediate de kinine.

6) Evitarea sevrajului brusc (poate deteriora starea hemodinamică).

N.B. Ameliorarea simptomatologiei poate întîrzia (săptămîni, luni), dar efectul benefic asupra funcţiei ventriculare stîngi şi de reducere a mortalităţii este prezent şi în aceste cazuri.

Efecte secundare:

- hTA – în cazul în care este simptomatică, se recomandă reducerea dozei de diuretic şi liberalizarea consumului de NaCl (dacă pacientul nu are retenţie hidrosalină) şi, in extremis, reducerea dozei pînă la stoparea administrării inhibitorului ECA;
- deteriorarea funcţiei renale (creşterea cu peste 0,5 mg/l a creatininemiei) impune reducerea dozei;
- retenţie de K^+;
- tuse iritativă – impune înlocuirea cu blocanţi ai receptorilor AT1 (sartani) sau cu o combinaţie hidralazină + nitraţi;
- angioedemul impune renunţarea la inhibitorii ECA (risc vital).

2.2.1.2. Alte vasodilatatoare

- HIDRALAZINA (în doze progresive: 25 mg × 3/zi → 100 mg × 3/zi) *în asociere* cu ISDN (20 mg × 3/zi, crescînd progresiv pînă la 160 mg/zi) se recomandă doar în caz de intoleranţă la inhibitori ECA; administrate separat *NU* influenţează mortalitatea, deşi pot ameliora simptomatologia;
- NITROGLICERINA se poate administra sublingual în caz de dispnee paroxistică (EPA, astm cardiac), cîte 2 cp a 0,5 mg (sau spray), repetabil după 10';
- blocanţii receptorilor AT1 constituie o alternativă recomandabilă în cazul intoleranţei la inhibitori ECA manifestată prin tuse sau angioedem, dar nu şi în caz de hTA sau creştere a kaliemiei/creatininemiei (pot avea aceleaşi efecte ca şi inhibitorii ECA): LOSARTAN (în doze progresive pînă la 50 mg/zi) sau CANDESARTAN (în doze progresive pînă la 16 mg/zi);
- PRAZOSINA nu s-a dovedit a influenţa durata vieţii;
- calcium-blocanţii – recomandaţi iniţial pentru efectul arteriolodilatator sistemic dar şi coronarian – lipsa unei ameliorări certe a performanţei cardiace şi a supravieţuirii, ca şi efectele adverse raportate petru unii dintre ei, fac ca actualmente să nu mai fie recomandaţi în insuficienţa cardiacă, chiar dacă ar fi benefici prin efectul antihipertensiv.

2.2.2. Vasodilatatoare administrabile i.v.

° NITROPRUSIAT DE SODIU (Nipride, Nipruss))

Mod de administrare: doza medie = 60 μg/min este extrem de activă, dar cu eficienţă limitată la durata perfuziei; se creşte progresiv la 0,5-2-8 μg/kgc/min, necesitînd supraveghere hemodinamică (TA să nu scadă cu peste 20 mm Hg, iar FV să nu crească cu peste 10-20 bătăi/min).

Efecte secundare:

- hTA brutală;
- methemoglobinemie (numai la doze mari).

Indicaţii: numai în urgenţe (EPA, astm cardiac).

° NITROGLICERINĂ – 1 f = 5 mg în perfuzie i.v. (cu monitorizarea TA) – reprezintă un progres în IC din IMA (scade returul venos).

° FUROSEMID – în administrare i.v. are efect rapid (în 5') dar scurt (20-30'), extrem de util în EPA; efectul diuretic apare abia după 20'.

° MORFINĂ – 1/4 f i.v. + 3/4 f s.c. (1 f = 10 mg) scade tonusul simpatic central, producînd vasodilataţie în teritoriul arteriolo-venos splanhnic; este foarte utilă în EPA (avînd şi un efect antidispneizant central).

2.3. Medicaţia diuretică

Administrarea diureticelor este justificată doar în cazul prezenţei semnelor de congestie pulmonară (crepitante) sau sistemică (edeme, ascită, hepatomegalie dureroasă cu reflux hepato-jugular, jugulare turgide); eficienţa poate fi apreciată atît prin diminuarea acestor semne, cît mai ales prin măsurarea zilnică a diurezei şi a greutăţii corporale; pe termen lung, scăderea ponderală poate fi însă consecinţa reducerii masei musculare şi a masei grase ("caşexie cardiacă"). În cazul apariţiei hTA sau a retenţiei azotate înaintea dispariţiei congestiei, se încetineşte ritmul de administrare pentru ca alterarea TA şi a funcţiei renale să nu devină simptomatice (congestia trebuie însă rezolvată).

Mecanisme de acţiune:

- interferarea reabsorbţiei osmotice a apei:
  - diuretice osmotice: manitol, uree
  - saluretice mercuriale (scoase din uz)

Scanned with OKEN Scanner

- tiazidice (hidroclorotiazida, tiabutazida)
- diuretice de ansă (furosemid, acid etacrinic, muzolimină, bumetanidă);

- inhibarea anhidrazei carbonice: acetazolamida;
- antagonizarea efectelor aldosteronului asupra mecanismului de schimb ionic Na^+/K^+ cu efect economizator de K^+ (spironolactona) sau pseudoaldosteronice cu efect similar (triamteren, amilorid).

N.B. Retenția hidro-salină este, pînă la un punct, un mecanism compensator care, prin mărirea presarcinei, urmărește creșterea debitului cardiac prin mecanism Frank-Starling; de aceea diureza excesivă poate reduce debitul cardiac prin scăderea volemiei și, consecutiv, a presiunii de umplere diastolice a VS, antrenînd stimularea SRAA și creșterea consecutivă a RVS deci a postsarcinii → in extremis: oboseală, confuzie mentală, hTA, colaps, oligoanurie (IRA funcțională).

Efecte secundare:

- tulburări electrolitice:
  - hiponatremie prin depleție excesivă de sodiu (salureză importantă + restricție exagerată de sare), ceea ce poate conduce la astenie, stare confuzională, comă
  - hiponatremie de diluție (edeme + hepatomegalie + crampe musculare + somnolență + confuzie mentală)
  - hipocloremie (< 90 mEq/l → inapetență, somnolență)
  - hipokaliemie + hipomagneziemie (ceea ce favorizează tulburările de excitabilitate neuro-musculară) la diureticele kalium-spoliatoare
  - hiperkaliemie la diureticele kalium-economizatoare;
- tulburări metabolice:
  - hiperuricemie (în special la tiazidice, prin mecanism competitiv)
  - hiperglicemie (în special la tiazidice, prin inhibarea secreției de insulină)
  - hiperazotemie (prin hTA secundară cu reducerea FPR)
  - hiperamoniemie (tiazidicele, în special la cirotici)
  - hipocalcemie (tetanie);
- complicații toxico-alergice:
  - dermatologice: urticarie, prurit, dermatite exfoliative
  - digestive: greață, vărsături, diaree
  - sanguine: citopenii;
- complicații prin hiperefect: hTA → colaps;
- complicații tromboembolice (prin hemoconcentrație).

Interferențe medicamentoase (diureticele influențează eficiența și toxicitatea celorlaltor medicamente utilizate în tratamentul insuficienței cardiace):

- subdozajul poate permite retenția hidrică, favorizînd scăderea răspunsului la inhibitorii ECA și creșterea riscurilor betablocantelor;
- supradozajul poate determina hipovolemie cu risc de:
  - hTA la vasodilatatoare și inhibitori ECA
  - insuficiență renală la sartani și inhibitori ECA.

Indicații (în general, în caz de dispnee sau/și edeme):

1) IC ușoară: tiazidice + K^+-economizatoare (ex.: hidroclorotiazidă + triamteren);

2) IC medie: diuretice de ansă + K^+-economizatoare (ex. furosemid + amilorid);

3) IC severă: diuretic de ansă (ex.: furosemid 120-240 mg/zi) + spironolactonă 150 mg/zi;

4) IC prin disfuncție diastolică pură: se recomandă exclusiv diuretice (nu cardiotonice sau vasodilatatoare!).

Contraindicații:

- generale:
  - absența retenției hidrosaline
  - ineficiență
  - diselectrolitemie (hipokaliemie pentru salureticele spoliatoare de potasiu, hiperkaliemie pentru antialdosteronicele economizatoare)
  - trombembolii (necesită tratament prealabil cu anticoagulante)
  - comă hepatică
  - colaps vascular (hTA ortostatică)
  - oligoanurie
  - obezitate fără retenție hidrosalină (sunt greșit utilizate ca medicamente pentru slăbire!);
- selective:
  - diabet zaharat
  - gută.

Rezistența la diuretice

- poate fi cauzată de:
  - dezechilibrele electrolitice
  - scăderea fluxului plasmatic renal
  - administrarea de AINS;
- poate fi depășită prin:
  - înlocuirea administrării orale cu cea i.v.
  - folosirea de combinații diuretice (ex.: furosemid + metolazonă)
  - perfuzii i.v. cu dopamină/dobutamină.

2.3.1. Tiazidicele

Mecanism de acțiune: sulfamide care inhibă reabsorbția tubulară de Na^+ prin mecanism de transport activ (la doze mari ar inhiba și anhidraza carbonică), în special la nivelul tubului contort distal; determină excreția doar a 5-10% din cantitatea de Na^+ filtrată și tind să scadă clearance-ul apei libere. Efectul este moderat, blînd, dar susținut. Nu sunt influențate de pH.

Dezavantaje:

- autoplafonarea efectului la doze mici;
- ineficiență la FG < 30 ml/min și creatinină > 3 mg/dl.

Efecte secundare:

- hidroelectrolitice: depleție de K^+ și Mg^{2+} → aritmii;
- metabolice:
  - hiperuricemie → accese de gută
  - hiperglicemie → agravarea diabetului zaharat
  - dislipoproteinemie;
- reacții cutanate.

Contraindicații:

- gută;
- diabet zaharat;

Scanned with OKEN Scanner

- insuficienţă hepatică;
- insuficienţă renală (total ineficiente la clearance de creatinină sub 30 ml/min);
- aritmii maligne (în special în IMA).

Mod de administrare:

° HIDROCLOROTIAZIDA (Essidrex, Nefrix)

Doza de atac = 75-100 mg (1 tb = 25 mg) × 3 zile.

Doza de întreţinere = 50 mg/zi × 3 zile/săpt.

° TIOBUTAZIDA (Ufrix)

Doza de atac = 15-20 mg/zi × 3-4 zile.

Doza de întreţinere = 10-15 mg/zi × 3 zile/săpt.

Interferenţe: AINS şi estrogenicele scad eficienţa tiazidicelor.

2.3.2. Salureticele quinazolinice (tiazid-like)

° METOLAZONA 1 tb = 0,5 mg/zi are proprietăţi asemănătoare cu tiazidicele, interferînd reabsorbţia tubulară a electroliţilor (cu efect saluretic şi diuretic), precum şi efecte metabolice similare; asocierea cu furosemidul poate fi benefică în cazul rezistenţei la diuretice (însă cu risc de hipopotasiemie).

2.3.3. Salureticele netiazidice (diureticele de ansă)

Constituie diureticele de elecţie în insuficienţa cardiacă. Cresc excreţia Na^+ pînă la 20-25% din cantitatea filtrată şi clearance-ul apei libere.

° FUROSEMIDUL (Diuresal, Diurix, Lasix)

Mod de acţiune: derivat sulfonamidic care inhibă reabsorbţia Na^+ atît la nivelul tubilor contorţi (în special proximali), cît şi la nivelul ansei lui Henle (ascendentă), determinînd creşterea excreţiei de Na^+, Cl^-, mai puţin de K^+, producînd efect diuretic puternic prin creşterea filtrării glomerulare (de aceea se poate administra şi în IRC!) şi inhibarea reabsorbţiei de Na^+; acţiunea nu este influenţată de pH (efectul nu este autolimitat).

Avantaje:

- efect diuretic dependent de doză (nu se autoplafonează);
- eficient la clearance de creatinină < 30 ml/min (pînă la 5 ml/min!);
- pierderi electrolitice modeste în condiţiile unei eficienţe mari;
- venodilataţie concomitentă (efect vasodilatator direct);
- vasodilataţie prin efect indirect, consecutiv creşterii secreţiei de prostaglandine (de aceea se evită asocierea de AINS).

Mod de administrare:

- injectabil i.v. 20-80 mg (1 f = 20 mg), în caz de urgenţe (EPA, astm cardiac, crize hipertensive); efectul diuretic apare la cca 15', cel venodilatator la cca 5'!;
- injectabil i.m., efectul diuretic apare la cca 30'; administrarea i.m. este preferabilă în marile decompensări, în care staza viscerală afectează şi absorbţia digestivă (*atenţie!* este preferabilă administrarea intradeltoidiană pentru a evita injectarea în zona de edem!);
- per os 40-120 mg/zi (1 cp = 40 mg), intră în acţiune la 45-60', fiind indicată în IC rezistentă la alte diuretice sau asociată cu IRC (cînd doza poate fi crescută pînă la 500 mg/zi – unicul diuretic eficient la clearance de creatinină < 30 ml/min şi creatinină > 2 mg/dl!).

N.B. Pentru întreţinere, administrarea zilnică p.o. în doze mici (20 mg) ar fi preferabilă celei intermitente în doze mari.

Efecte adverse:

- hipopotasiemie, hiponatremie;
- hipovolemie → hTA ortostatică (la doze mari);
- greaţă, vărsături, diaree;
- erupţii cutanate alergice;
- purpură trombocitopenică.

Interferenţe: AINS pot anula efectul diuretic!

° ACIDUL ETACRINIC

Mod de acţiune: sediul de acţiune şi eficienţa sunt asemănătoare furosemidului (diureza poate atinge 7 l/zi!), dar efectul este supus autolimitării prin pierdere de Cl^- şi H^+ (alcaloză hipocloremică).

Mod de administrare:

- injectabil i.v.: 1-2 f (1 f = 50 mg) în urgenţe (intră în acţiune în cca 15', durata efectului fiind de cca 8h);
- per os: tratament de atac 100-150 mg/zi, întreţinere 50 mg/zi (1 tb = 50 mg).

Efecte secundare (mai violente decît ale furosemidului):

- deshidratare;
- alcaloză hipocloremică;
- hipopotasiemie (astenie musculară, crampe, parestezii).

Indicaţii: alergie la furosemid (ca şi celelalte droguri din grupă – Bumetanida – nu prezintă alte avantaje speciale).

2.3.3. Economizatoarele de K^+

° SPIRONOLACTONA (Aldactone, Spiroctan)

Mod de acţiune: derivat chimic asemănător cu aldosteronul, cu care intră în competiţie, scăzînd reabsorbţia Na^+ la nivelul tubului distal.

Avantaje:

- asociere avantajoasă cu diureticele spoliatoare de K^+;
- indicat în hipopotasiemii şi intoxicaţie digitalică;
- ar bloca remodelarea miocardică (efect local antifibrozant).

Contraindicaţii:

- IRA şi IRC decompensată (ambele evoluînd cu hiperkaliemie!);
- hiperpotasiemie > 5,5 mEq/l şi creatinină > 2 mg/dl;
- tulburări de conducere a-v: hiperkaliemia este dromotrop negativă;
- acidoză (de obicei asociată cu hiperkaliemie).

Mod de administrare:

- per os: 100-200 mg/zi (1 tb = 25 mg sau 100 mg) – efect diuretic slab şi tardiv (intră în acţiune după cca 4h), dar durabil (cîteva zile);
- parenteral în perfuzie: 250-500 mg/zi (1 fl = 250 mg).

Scanned with OKEN Scanner

mir. 152024

Efecte secundare:
- hiperkaliemie;
- acidoză;
- ginecomastie;
- alergii cutanate.

N.B. Date recente (studiul *RALES*) recomandă utilizarea Spironolactonei în doză mică (25 mg/zi) ca tratament asociat în IC clasa IV NYHA unde ar reduce notabil progresia deteriorării cardiace şi mortalitatea.

° **TRIAMTEREN** (Dyrenium, Dytac)

Mod de acţiune: derivat sintetic al pteridinei, cu efect asemănător cu al spironolactonei, dar fără competiţie cu aldosteronul, ci prin inhibarea directă a schimbului Na^+/K^+ la nivelul tubului distal; efecte diuretice slabe (mx. la 6-8h).

Mod de administrare: p.o. cca 300 mg/zi (1 tb = 100 mg).

Indicaţiile, contraindicaţiile şi efectele secundare sunt similare cu ale spironolactonei.

° **AMILORID** (Midamor, Arumil, Modamide)

Modul de acţiune, indicaţiile, contraindicaţiile şi eficienţa sunt comparabile cu cele ale triamterenului (ambele se folosesc doar în caz de hipersensibilitate la spironolactonă).

Mod de administrare: p.o. 10-15 mg/zi (1 cp = 5 mg).

N.B. Diureticele constituie medicaţia de elecţie în insuficienţa cardiacă prin disfuncţie diastolică pură.

Conducerea tratamentului diuretic
– Reguli practice ("HEPTALOGUL") –

1) Alegerea diureticului se face în funcţie de:
- **gradul urgenţei (parenteral sau per os);**
- **nivelul "pool"-ului potasic (potasiemia reflectînd şi gradul de excitabilitate miocardică), salureticele fiind K^+-spoliatoare, iar antialdosteronicele fiind K^+-eco-nomizatoare;**
- **funcţia renală (decompensarea renală determină hiperpotasiemie).**

2) Se vor utiliza doze progresive, evitînd efectele brutale (hipovolemie, hTA, tahicardie), în special la vîrstnici; dacă situaţia nu este presantă, se începe cu tiazidice, iar, în caz de eşec, se trece la diuretice de ansă.

3) Administrarea se face zilnic în cursul fazei de atac şi intermitent în faza de întreţinere (la 2-3 zile), exceptînd K^+-economizatoarele care se administrează zilnic, tatonînd în primele zile doza de întreţinere astfel încît să se menţină constantă greutatea "uscată".

4) Suplimentarea cu K^+, obligatorie în cazul salureticelor, se va face:

a) de preferinţă alimentar (prin asociere de fructe şi legume);

b) în caz de eşec se vor asocia diuretice kalium-economizatoare şi,

c) doar în ultimă instanţă, se va administra KCl (sarea fără sodiu are avantajul aportului asociat de Mg^{2+}).

5) Administrarea sărurilor de K^+ se va face de preferinţă în forme farmaceutice cu eliberare progresivă (tip Kaleorid) sau microcapsulate (tip DIFFU-K) pentru a evita ulceraţiile gastrice şi stenozele intestinale.

6) Supravegherea diurezei, greutăţii corporale şi a hematocritului sunt obligatorii: oliguria poate însemna atingerea hipovolemiei (şi nu insuficienţa dozei), caz în care apar hTA ortostatică, tahicardie şi creşterea Ht.

7) Asocierea a 2 diuretice din aceeaşi clasă se va evita (efectul nefiind aditiv).

2.4. Medicaţia betablocantă

Multă vreme formal contraindicată din cauza efectului de depresie inotropă, medicaţia betablocantă s-a impus în ultimii ani datorită efectelor benefice care îl contracarează pe cel inotrop (–):
- ❒ reducerea hiperstimulării adrenergice va scădea frecvenţa cardiacă, consumul de O_2 al miocardului, precum şi citotoxicitatea şi apoptoza miocardică;
- ❒ reducerea episoadelor aritmice şi a riscului de moarte subită;
- ❒ reducerea mortalităţii;
- ❒ ameliorarea clasei funcţionale, a toleranţei la efort şi a calităţii vieţii.

Indicaţii: cardiomiopatii dilatative (de cauză ischemică sau neischemică) cu insuficienţă cardiacă uşoară sau moderată (clasele II-III NYHA).

Contraindicaţii:
- bronhiolospasm;
- tulburări de conducere a-v cu bradicardie ventriculară;
- SSS;
- insuficienţă cardiacă avansată (clasa IV NYHA).

Precauţii:
- monitorizare clinică atentă (să nu agraveze insuficienţa de pompă şi să nu apară efectele secundare vasodilatatorii: hTA, ameţeli, cefalee);
- betablocantele se asociază medicaţiei standard cu inhibitori ECA şi diuretice;
- odată stabilită doza de întreţinere, se va evita sevrajul brusc al betablocantului (risc de precipitare a deteriorării severe a funcţiei cardiace);
- în caz de decompensare care impune cardiotonic se vor evita cardiotonicele beta-agoniste (a căror eficienţă ar fi contracarată de betablocant);
- se evită betablocantele neselective (generaţia I, de tip propranolol) deoarece β_2-stimularea este cea benefică (efect cardioprotectiv anticitotoxic şi antiapoptotic cardiomiocitar).

Arsenal şi mod de administrare:
- betablocante β_1-hiperselective:
  - ° METOPROLOL LA 100 mg/zi sau SA 50 mg × 2/zi
  - ° BISOPROLOL în doze progresive: 1,25-2,5-5 mg/zi;
- betablocantele selective cu efect vasodilatator:
  a) prin efect asociat α_1-blocant:
  - ° CARVEDILOL (unicul autorizat de FDA în SUA) ar re-

Scanned with OKEN Scanner

duce mortalitatea cu 50%! se începe cu doze mici de 3,125 mg × 2/zi, dublîndu-le doza la fiecare 2 săptămîni pînă la mx. 25 mg × 2/zi sub control clinic

° BUCINDOLOL 200 mg/zi

b) prin creşterea simultană a NO:

° NEBIVOLOL 5 mg/zi (2,5 mg/zi la pacienţii > 60 de ani).

N.B. Pacienţii vor fi preveniţi că:

❖ ameliorarea simptomatică poate surveni tardiv (după 2-3 luni de tratament);

❖ chiar în absenţa unei ameliorări simptomatice patente, β-blocada frînează progresia deteriorării miocardului.

2.5. Medicaţia asociată

2.5.1. Medicaţia antiaritmică

Bolnavii cu insuficienţă cardiacă asociază adesea aritmii ventriculare şi prezintă risc de moarte subită în special în fazele avansate. Administrarea sistematică a medicaţiei antiaritmice nu diminuează acest risc, putînd avea chiar efecte defavorabile (depresia contractilităţii, efect proaritmogen); în consecinţă, aritmiile ventriculare asimptomatice sau nesusţinute NU se tratează.

Indicaţii de tratament:

☛ TPV susţinute sau repetitive (cu destabilizare hemodinamică sau cu episoade de FbV resuscitate sau diagnosticate prin ECG Holter);

☛ aritmiile supraventriculare susţinute sau recurente, cu instabilitate hemodinamică sau cu răspuns ventricular rapid.

Antiaritmice recomandabile:

♦ clasa II (β-blocante);

♦ clasa III (K+-blocante): AMIODARONĂ, SOTALOL, DOFETILIDĂ.

Antiaritmice nerecomandabile:

◊ clasa I (Na+-blocante): CHINIDINĂ, FLECAINIDĂ, ENCAINIDĂ → cresc riscul morţii subite.

N.B. Este obligatorie normalizarea potasiemiei şi a magneziemiei!

2.5.2. Medicaţia anticoagulantă este recomandabilă numai în cazurile cu cavităţi mult dilatate şi risc emboligen crescut.

3. PROCEDURI DE REZERVĂ

În caz de rezistenţă la diuretice: TORACENTEZĂ sau/şi PARACENTEZĂ EVACUATORIE (uneori aceste proceduri restabilesc sensibilitatea la diuretice!).

4. TRATAMENTUL IC ACUTE

4.1. Astmul cardiac (= IVS acută fără transsudaţie intraalveolară ± bronhiolospasm asociat):

- REPAUS la pat sau în fotoliu, în poziţie semişezîndă;
- OXIGENOTERAPIE;
- NITROGLICERINĂ 1 mg sublingual (2 tb sau spray) + *TRIADA*:

  1º AMINOFILINĂ 240 mg (i.v. lent, în 10')

  2º FUROSEMID 20 mg

  3º LANATOSID C 0,4 mg

4.2. EPA cardiogen

Are la origine tot principiile *triadei terapeutice Vaquez* (**morfină + sîngerare + strofantină**, efectuate chiar în această succesiune, căci "întîi se descarcă căruţa şi apoi se biciuie caii"):

1. **Poziţie semişezîndă** (pentru a scădea presiunea viscerelor abdominale asupra diafragmului şi pentru a reduce returul venos).
2. **Oxigenoterapie** (cu mască sau sondă endonazală) barbotat prin soluţie de etanol 25% (pentru umidifiere şi efect antispumant).
3. **Opiaceu:**

   ° MORFINĂ 5-10 mg i.v. lent (solvind 1 f = 10 mg în 10 ml ser fiziologic) + ATROPINĂ 1 mg în caz de reacţie hipervagotonă (bradicardie, hTA, greaţă, vărsături).

   Mod de acţiune: triplu efect → anxiolitic + bradipneizant + venodilatator (pulmonar şi sistemic – scade returul venos).

   Contraindicaţii:

   – comatoşi;

   – insuficienţă respiratorie gravă (cu cianoză şi încărcare traheo-bronşică severă, impunînd respiraţie asistată);

   – insuficienţă renală decompensată.
4. **Depleţie** prin:
   - aplicare de garouri la rădăcina membrelor (la cîte 3 membre odată, cu rotaţie la fiecare 15'), pentru a bloca circulaţia venoasă, utilă în special în IMA (unde sîngerarea este riscantă);
   - diuretice rapide (de ansă) cu efect venodilatator rapid (în 5') şi diuretic (ceva mai tîrziu), pentru a reduce returul venos:
     – FUROSEMID 40-60 mg sau
     – ACID ETACRINIC 50 mg i.v. în 5';
   - venesecţie sau venopuncţie cu emisie rapidă de sînge 350-500 ml în 5-10' (în absenţa hTA);
   - NITROGLICERINĂ 1-2 mg sublingual sau 5 mg în perfuzie i.v. sau NITROPRUSIAT (în absenţa hTA).
5. **Cardiotonice** i.v. lent, de preferinţă solvite în 10 ml glucoză 33%, repetînd doza la nevoie după 15':

   ° LANATOSID C 0,4 mg sau

   ° DIGOXIN 0,5 mg sau

   ° STROFANTINĂ 0,25 mg (contraindicată în caz de EsV sau TPV).
6. **Mijloace terapeutice de excepţie** (rezervate de obicei cazurilor care asociază şoc cardiogen):
   - *ventilaţie spontană asistată, cu presiune terminal-expiratorie pozitivă (PEEP)* ≈ 5 cm H_2O pentru a

Scanned with OKEN Scanner

preveni colapsul bronhiolar terminal-expirator (Naughton et al., 1995) – procedeu preluat din terapia EPA nehemodinamic (SDRA);
- *contrapulsație aortică cu balonaș;*
- *asistență cardiocirculatorie mecanică.*

Particularități în funcție de etiologie:

❑ **în caz de HTA**, se asociază antihipertensive de urgență: Nitroprusiat, Nitroglicerină, Nifedipină SA, Reserpină, Diazoxid, Fentolamină;

❑ **în caz de hTA**, se contraindică sîngerarea, recomandîndu-se inițial:
- creșterea debitului cardiac cu ISOPRENALINĂ 1 mg (1 f = 0,2 mg) solvită în 250 ml glucoză 5% sau DOPAMINĂ 3-12 μg/kgc/min sau DOBUTAMINĂ 5-15 μg/kgc/min
- ameliorarea circulației cu HHC în doză antișoc (500-2000 mg);

ulterior (în caz de eșec), se poate încerca *umplerea vasculară* (aparent paradoxal, dar lichidul extravazat intrapulmonar este în cantitate mare și provoacă hipovolemie): RHEOMACRODEX 250 ml i.v. lent (are și efect antisludge);

❑ **în caz de IMA:**
- *se evită sîngerarea* (risc de șoc), iar, dacă TA < 90 mm Hg, se vor evita și diureticele (preferîndu-se aplicarea de garouri)
- *se corectează aritmiile*, de preferință prin mijloace electrice: tahiaritmiile prin ECV, iar bradiaritmiile prin ESV
- *se evită digitalicele*, preferîndu-se alte cardiotonice:
  ° GLUCAGON 5 mg i.v. în bolus, apoi 5-15 mg/h
  ° DOPAMINĂ sau DOBUTAMINĂ
- se ameliorează perfuzia tisulară cu NITROPRUSIAT DE SODIU sau NITROGLICERINĂ (dacă TA permite) sau apelînd la mijloace de excepție (contrapulsație aortică);

❑ **în caz de stenoză mitrală:** se evită cardiotonicele (inutile pentru VS care nu este solicitat și periculoase în caz de insuficiență VD, căci ar crește încărcarea pulmonară).

4.3. Cordul pulmonar acut (*v. Embolia pulmonară*).

5. EȘALONAREA UTILIZĂRII MIJLOACELOR TERAPEUTICE

5.1. Insuficiența cardiacă clasa I NYHA

- **măsurile igieno-dietetice** sunt suficiente:
  - excluderea alimentelor cu conținut mare de sare
  - evitarea eforturilor excesive (ca intensitate sau/și durată) +

◊ **tratamentul afecțiunii cauzale**

◊ **depistarea precoce și tratamentul prompt al factorilor precipitanți.**

5.2. Insuficiența cardiacă clasa II NYHA

- **măsuri igieno-dietetice:**
  - limitarea activității fizice la 4-6h/zi (de preferință alternînd orele de activitate cu ore de odihnă)
  - interzicerea adăugării de sare la gătit și consum;
- **tratament medicamentos:**

I. vasodilatatoare (constituie medicația de linia întîi)
° CAPTOPRIL 12,5-25 mg × 2/zi sau ENAP 5-10 mg/zi
° ISDN 80-120 mg/zi

în caz de intoleranță sau contraindicații se folosesc ***inhibitori ai receptorilor AT1***

II. diuretice (în cazul prezenței semnelor de retenție hidro-salină)
de ansă
° FUROSEMID atac 40 mg/zi × 3 zile
întreținere 40 mg la 2-3 zile
sau *asociere*
° HIDROCLOROTIAZIDĂ + TRIAMTEREN

III. cardiotonice
numai în caz de FEj < 45% sau FbA (dacă bolnavul nu e tahicardic – se administrează direct doza de întreținere)
° DIGOXIN

IV. beta-blocante (în doze mici și sub supraveghere)
° CARVEDILOL, METOPROLOL, BISOPROLOL.

5.3. Insuficiența cardiacă clasa III NYHA

- **măsuri igieno-dietetice:**
  - repaus la pat (semișezînd) sau fotoliu
  - dietă hiposodată (ca la clasa II) + sare fără sodiu;
- **tratament medicamentos:**

se asociază de regulă:
1) diuretice: FUROSEMID 80-120 mg/zi + SPIRONOLACTONĂ 100-150 mg/zi;
2) vasodilatatoare: IECA + ISDN (în special în caz de ritm sinusal) sau HIDRALAZINĂ (în special în FbA);
3) cardiotonic: DIGOXIN.

5.4. Insuficiența cardiacă clasa IV NYHA

- **spitalizare;**
- **oxigenoterapie;**
- **dietă desodată** (< 1 g/zi pînă la trecerea în clasa III) **+ reducerea ingestiei de lichide** (dacă Na^+ < 120 mEq/l);
- **medicație asociată:**

diuretic: FUROSEMID injectabil + tiazidice sau METOLAZONĂ
vasodilatator: în funcție de TA — DOPAMINĂ/DOBUTAMINĂ; NITROPRUSIAT/NITROGLICERINĂ
cardiotonic: DIGOXIN în caz de tahicardie + FbA
± PROCEDURI DE REZERVĂ.

N.B. SPIRONOLACTONA în doză de 25 mg/zi à la longue are efecte benefice.

Scanned with OKEN Scanner

6. PARTICULARITĂŢI TERAPEUTICE

6.1. Stenoza mitrală

- diureticele constituie tratamentul de bază al dispneei şi edemelor
- în caz de FbA cu ritm rapid:
  - ECV după 3 săptămîni de tratament anticoagulant, iar în caz de eşec sau contraindicaţie →
  - bradicardizare cu DIGOXIN
    VERAPAMIL
    PROPRANOLOL
- în caz de HTAP, chiar dacă dispneea nu este marcată:
  - VPTL
  - comisurotomie
  - protezare valvulară
- în caz de EPA, cardiotonicele ar fi inutile, chiar nocive.

6.2. Stenoza aortică

- DIGOXIN în caz de IVS (dar eficienţa este modestă în caz de stenoză aortică severă cu obstrucţie fixă);
- DIURETICE – prudent (scad presiunea de umplere şi debitul cardiac);
- VASODILATATOARE – sunt contraindicate (reduc debitul coronarian);
- TRATAMENT INVAZIV ± BY-PASS CORONARIAN – constituie singura conduită eficientă în StAo strînse.

6.3. Insuficienţa mitrală

- DIURETICE;
- VASODILATATOARE
  - HIDRALAZINĂ
  - NITROPRUSIAT DE SODIU
  - inhibitori ECA;
- CARDIOTONICE – DIGOXIN;
- în caz de IM acută:
  - NITROPRUSIAT DE SODIU (salvator în aşteptare) ±
  - FUROSEMID
  - CONTRAPULSAŢIE AORTICĂ (de aşteptare).

6.4. Insuficienţa aortică

- DIGOXIN – fără a bradicardiza excesiv (FV optimă ≈ 90/min) pentru a nu creşte diastola şi deci regurgitarea;
- VASODILATATOARE;
- DIURETICE;
- în caz de IAo acută: NITROPRUSIAT DE SODIU (salvator, de aşteptare pînă la tratamentul chirurgical).

6.5. Cardiomiopatia hipertrofică (± obstrucţie)

- PROPRANOLOL/VERAPAMIL 160 →480 mg/zi +
- DIURETICE doar în caz de congestive (PAP↑) +
- DIGOXIN în caz de FbA (contraindicat în formele obstructive);
- se evită: vasodilatatoarele, inclusiv nitriţii (cresc brusc gradientul intraventricular);
- se asociază ANTICOAGULANTE pentru a preveni accidentele tromboembolice;
- **tratamentul chirurgical:** *miomectomie ± înlocuire valvulară mitrală* în cazurile refractare la tratamentul medical (dar mortalitate ridicată – 10%);
- **ESV apicală** – asigură evacuarea precoce protosistolică a camerei de ejecţie (înaintea obstrucţiei telesistolice a acesteia).

6.6. Cardiomiopatia asociată HTA

Cazurile de HTA veche cu hipertrofie marcată ce afectează relaxarea diastolică cu prezervarea funcţiei sistolice (echografic sau prin *radionuclid scanning*) – FEj > 50% – beneficiază de reducerea TA şi creşterea complianţei (deci a umplerii diastolice, cu reducerea stazei retrograde cauzatoare de dispnee):

- VERAPAMIL LA 240-360 mg/zi sau
- DILTIAZEM 90 mg × 4/zi sau
- NIFEDIPINĂ RETARD 20 mg × 2/zi.

N.B. *Atenţie:* aceşti pacienţi sunt foarte sensibili la hipo- şi hipervolemie.

6.7. Insuficienţa cardiacă hipodiastolică

Obiectivele şi mijloacele terapeutice ar fi (după Stauffer & Gaasch, 1995 şi Millaire, 1998) următoarele:

1. **Reducerea congestiei venoase pulmonare:**
   - restricţie sodată + diuretice
   - vasodilatatoare (nitraţi, inhibitori ECA)
2. **Bradicardizare pentru alungirea diastolei şi amplificarea umplerii diastolice:**
   - betablocante
   - calciumblocante non-dihidropiridinice
   - digitalice (în special în caz de FbA) – ar putea însă reduce complianţa ventriculară
3. **Restabilirea/menţinerea sistolei atriale** (al cărei aport la debitul cardiac este de cca 20% pe cord normal, dar poate atinge 40% în cazul IC hipodiastolice!):
   - antiaritmice
   - ECV
4. **Restabilirea secvenţei normale atrioventriculare** în caz de tulburări de conducere prin
   - ESA-V (electrostimulare dublu-camerală)
5. **Regresia HVS**, în funcţie de etiologie:
   - antihipertensive în caz de HTA
   - protezare aortică în caz de StAo
6. **Prevenirea/tratarea ischemiei miocardice:**
   - betablocante/nitriţi/calciumblocante
   - trimetazidină
   - revascularizaţie (APTL, pontaj)
7. **Ameliorarea distensibilităţii ventriculare pasive** (cu droguri cu efect antimodelator VS):
   - inhibitori ECA (reduc HVS)
   - antialdosteronice (s-ar opune efectului aldosteronului asupra matricei extracelulare, deci fibrozei)
8. **Ameliorarea relaxării ventriculare active:**
   - calciumblocante (în CMHO), dar adesea coexistă disfuncţie sistolică
   - inhibitori ai fosfodiesterazei.

Scanned with OKEN Scanner

7. PROCEDURI TERAPEUTICE DE EXCEPŢIE

Insuficienţa cardiacă refractară = lipsa de răspuns terapeutic în ciuda unei conduite adecvate; aceasta poate fi aparentă, determinată de:

- *tratament incorect* (sau complianţă redusă a pacientului);
- *cardiopatie asociată ignorată*, dar curabilă:
  - pericardită constrictivă
  - stenoză mitrală sau stenoză aortică silenţioasă
  - endocardită bacteriană subacută
  - tireotoxicoză;
- *combinaţie de factori precipitanţi* (unii rămînînd ignoraţi):
  - infecţii (pulmonare sau urinare)
  - microembolii pulmonare recurente
  - anemie
  - aritmii;
- *complicaţii iatrogene* (exces de diuretice, digitalice etc.):
  - hipovolemie
  - diselectrolitemie (în special hiponatremie): astenie, letargie
  - insuficienţă renală funcţională
  - intoxicaţie digitalică
  - medicaţie cardiodepresivă (antracicline, calciumblocante, betablocante).

Îndepărtarea acestor factori, corecţia diselectrolitemiei, administrarea unor mici cantităţi de NaCl, administrarea de vasoactive (Dopamină/Dobutamină) asociate cu un vasodilatator de tip Nitroprusiat de sodiu sau Captopril, pot ajuta la depăşirea situaţiei.

Atunci cînd aceste situaţii sunt excluse şi este vorba de o deteriorare extremă şi ireversibilă a miocardului (= *insuficienţă cardiacă refractară veritabilă*), se impun mijloace terapeutice de excepţie:

7.1. Transplantul cardiac, tehnic accesibil multor centre de chirurgie cardiacă, oferă astăzi (≈ 4000 de transplanturi anual) rezultate încurajatoare:

- mortalitatea perioperatorie < 10%;
- supravieţuirea la 1 an = 85-90%, iar la 5 ani = 75% (60% la 10 ani);
- ameliorarea remarcabilă a calităţii vieţii (90% în stadiile I-II NYHA!).

Complicaţii:

- *insuficienţă cardiacă dreaptă precoce* (prin HTAP);
- *infecţii* (adesea iatrogene), în special cu *virus citomegalic* şi *Legionella* (terenul fiind imunodeprimat);
- *rejetul grefei* – principala cauză de eşec, apare astăzi mult mai rar, graţie progreselor imunogeneticii (histocompatibilitatea) şi introducerii terapiei cu Ciclosporină;

> ***Atenţie!*** *Diagnosticarea precoce a rejetului* este extrem de utilă, fiind *sugerată de alungirea timpului de relaxare izometrică cu peste 25% la echo şi apariţia în sînge a limfocitelor activate; biopsia endomiocardică tranşează diagnosticul.*

7.2. Contrapulsaţia aortică sincronizată

7.2.1. Varianta invazivă

7.2.1.1. Contrapulsaţia bidirecţională – constă în introducerea unui cateter prevăzut cu balonaş pe cale percutană prin artera femurală pînă în aorta descendentă toracică; în cursul diastolei, balonaşul este umflat, blocînd trecerea prin Ao descendentă şi crescînd presiunea de perfuzie supraiacent (cu viză cerebrală şi coronariană); în cursul sistolei, balonaşul se degonflează, reducînd impedanţa aortică şi munca VS.

7.2.1.2. Contrapulsaţia unidirecţională – sistemul cu dublu balonaş – acţionează în 2 timpi: protodiastolic, umflarea balonaşului inferior blochează trecerea sîngelui distal; ulterior se umflă balonaşul superior trimiţînd sîngele spre cord şi spre jumătatea superioară a corpului.

Indicaţii:

- angorul agravat neinfluenţat de medicaţie
- IMA cu deficit acut de pompă prin ruptura de sept şi pilieri.

N.B. Ambele variante invazive sunt utile în aşteptarea intervenţiei chirurgicale salvatoare (se cîştigă timpul necesar pregătirii intervenţiei).

7.2.2. Varianta noninvazivă

Jumătatea inferioară a corpului este introdusă într-o manşetă pneumatică enormă care se gonfleză în cursul diastolei, jenînd accesul sîngelui în această zonă şi facilitînd irigaţia jumătăţii superioare a corpului.

7.3. Hemopompa (Wampler, 1988)

Hemopompa de asistenţă circulatorie este un cateter cu micropompă cu turbină care se învîrteşte cu 25.000 de turaţii/minut (∅ = 6 mm) introdusă prin cateterism în VS şi favorizînd aspiraţia sîngelui din AS şi expulzia în aortă cu un debit de 3,5 l/min.

Avantaje:

- abordare minim invazivă (anestezie locală);
- scade dimensiunile VS şi travaliul VS (deci MVO_2);
- scade regurgitarea mitrală şi încărcarea pulmonară;
- creşte PAo → creşte aportul de O_2 la organele vitale (inclusiv la coronare).

Indicaţii:

- deficit acut de pompă cu şoc cardiogen în IMA sau în intervenţii chirurgicale pe cord;
- în aşteptarea transplantului (insuficienţă cardiacă foarte severă).

Limite (împiedicarea progresiei cateterului):

- proteză aortică;
- calcificări ale arterei femurale sau valvelor aortice.

7.4. Derivaţiile ventriculare

Reprezintă circuite extraanatomice care permit scurtcircuitarea ventriculului; pot fi montate:

- atrio-aortic sau ventriculo-aortic
- monoventricular sau biventricular;

Scanned with OKEN Scanner

pot fi:
- de asistenţă (preluare parţială)
- de supleere (preluare totală);

ventriculii pot rămîne:
- contractanţi, dar necirculanţi
- fibrilanţi.

Variante:
- *intracorporale* (toracică sau abdominală), cu posibilităţi de menţinere de luni de zile;
- *paracorporale* (durată de ordinul zilelor).

Avantaje:
- permit refacerea ventriculară (recuperarea funcţiei native în unele situaţii);
- implantarea este relativ uşoară.

Dezavantaje:
- poartă permanentă de infecţie;
- limitează mobilizarea pacientului;
- debit adecvat şi stabil dificil de obţinut.

7.5. Circulaţia extracorporeală (CEC)

Permite preluarea integrală a funcţiei cardio-respiratorii de către un *aparat cord-pulmon artificial* care asigură atît oxigenarea, cît şi propulsia.

Dezavantaje:
- aparatură greoaie;
- durata utilizării limitată (ore);
- risc hemoragic (sîngele este heparinat).

Avantaj: canulare percutană a axelor venos şi arterial (spre deosebire de modelele folosite în chirurgia cardiacă).

7.6. Protezele ortotopice

Sunt alcătuite din *proteza ortotopică* propriu-zisă + ansamblul extracorporeal compus din:
- sursă de energie
- sistem activator
- unitate de control;

ar justifica denumirea de *cord artificial* doar cînd ar fi complet încorporat.

Istoric

1969 - Denton Cooley face prima tentativă la om, cu un aparat pus la punct de Liotta (64 de ore de supravieţuire);

1982 - William de Vries utilizează aparatul *Jarvik-7* (81 de cazuri pînă în 1987, cu record de supravieţuire = 620 de zile); cercetările au fost blocate însă financiar de către guvernul SUA care a considerat rezultatele modeste în comparaţie cu cheltuielile.

Sistemul JARVIK (cel mai performant): umplerea ventriculară este pasivă, iar ejecţia se realizează prin mobilizarea unui diafragm acţionat de o pompă pneumatică (unele variante au şi umplere activă); în caz de necesitate a creşterii debitului poate fi crescută viteza de deplasare a diafragmei, iar umplerea pompei se face complet.

Limite (determinate de lipsa de autonomie):
- dependenţa de un ansamblu extracorporeal;
- sursă exterioară de energie;
- ajustarea exterioară a debitului (frecvenţei).

Indicaţie: utilă în aşteptarea transplantului.

7.7. Dializa extrarenală

Prin combaterea hiperhidratării sectorului extracelular, ar favoriza mobilizarea apei din interstiţii şi cavităţi seroase, favorizînd reluarea diurezei (mecanism neclar) şi depăşirea momentului critic; sustragerea din circulaţie a unor hormoni aflaţi în exces (norepinefrine, renină, HAD) ar explica (cel puţin în parte) eficienţa.

Avantaje – ar permite:
- recuperarea sensibilităţii la tratamentul digitalo-diuretic şi vasodilatator;
- supravieţuirea pînă la protezarea valvulară sau transplantul cardiac, cu ameliorarea calităţii vieţii;
- supravieţuirea luni şi chiar ani prin dializă cronică.

Indicaţie: insuficienţa cardiacă congestivă globală refractară, cauzată de valvulopatii, boală ischemică cronică, cardiomiopatie dilatativă.

7.8. Progrese recente şi perspective terapeutice

De la apariţia inhibitorilor ECA în anii '80, vreme de aproape două decenii nu au existat descoperiri majore.

Progresele în recunoaşterea rolului remodelării ventriculare şi al stimulării neurohormonale (benefice pe termen scurt, defavorabile pe termen lung), ca şi a rolului inflamaţiei în progresia deteriorării miocardice au condus la conturarea unor direcţii terapeutice noi (Komajda, 1998):

- ❑ **antagoniştii receptorilor AT-II tip 1 (sartanii)** – ca alternativă la inhibitorii ECA (în special în caz de intoleranţă la aceştia) pentru reducerea postsarcinii; asocierea IECA + sartani ar fi utilă pentru un blocaj mai eficient al sistemului RAA;
- ❑ **antagoniştii receptorilor endotelinei** – vizează vasodilataţia sistemică şi pulmonară şi încetinirea remodelării ventriculare:
  - inhibitorii enzimei de conversie a endotelinei (de tip PHOSPHORAMIDON)
  - antagoniştii receptorilor endotelinei (tip BOSENTAN);
- ❑ **inhibitorii endopeptidazei neutre** (metaloprotează asemănătoare enzimei de conversie a angiotensinei) de tip CANDOXATRIL – vizează creşterea concentraţiei plasmatice a factorului natriuretic atrial (FNA) sau au efect mixt: inhibitor ECA + inhibitor al endopeptidazei (cele două efecte se potenţează reciproc);
- ❑ **anticitokinele** (concentraţia plasmatică a TNF-α şi a receptorilor săi solubili este crescută în insuficienţa cardiacă proporţional cu severitatea acesteia, cu remodelarea miocardică şi cu apoptoza cardiomiocitară);
- ❑ **cardiomioplastia celulară** (transplantul de celule miogene în miocardul cordului decompensat) – în cursul

Scanned with OKEN Scanner

vieții cardiomiocitele nu se multiplică (HVS se explică prin hipertrofie cardiomiocitară) – implantarea fie de linii celulare atriale (dar acestea au potențial oncogen) fie de cardiomiocite embrionare singenice, fie de cardiomiocite alogenice sau autogenice; s-a demonstrat formarea de discuri intercalare între celulele transplantate și celulele gazdei, dar încă nu s-a probat cuplajul funcțional electro-mecanic, iar supraviețuirea celulelor transplantate este limitată (cîteva luni);

- **administrarea de carnitină** în vederea optimizării folosirii acizilor grași liberi (AGL) ca substrat energetic pentru sinteza ATP în mitocondriile miocardice și a facilitării epurării matricii mitocondriale de acyl-CoA (cu efecte toxice) rezultată din beta-oxidarea AGL; concentrația miocardică de carnitină ar varia proporțional cu FEjVS.

Scanned with OKEN Scanner

24. ARTERIOPATIA OBLITERANTĂ ATEROSCLEROTICĂ

DEFINIŢIE: sindrom de ischemie periferică cronică progresivă determinat de leziuni arteriale ateromatoase.

IMPORTANŢĂ:

- reprezintă cca 90% din etiologia arteritelor;
- prevalenţă: 1-1,5% sub vîrsta de 50 de ani şi 5% după această vîrstă, dintre care 0,05-0,1% ajung la ischemie critică.

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Ateroscleroza (*v. Boala ischemică cronică a inimii*) are la bază formarea de plăci subintimale prin 3 procese:

1) proliferarea celulelor musculare netede (CMN);
2) formarea masivă de matrice conjunctivă prin hiperproliferare şi hiperactivitate celulară;
3) acumulare masivă intra- şi extracelulară de lipide.

Progresia plăcii de aterom se produce:

- *lent* – prin acumulare progresivă de lipide şi ţesut fibros subintimal;
- *brusc* (în salturi) – prin fisurare şi expunere a structurilor profunde la fluxul sanguin, cu formare de trombus.

Evoluţia trombusului:

a) liză (rar);
b) detaşare → embolie acută distală în aval;
c) creştere prin depuneri succesive de fibrină pînă la:
   1. ocluzie completă acută la care pot coparticipa hematomul subintimal (prin ruptura vaselor de neoformaţie) şi spasmul arterial
   2. ocluzie cronică.

Sediul leziunilor = zonele de *carrefour* (bifurcaţie) traumatizate hemodinamic:

- aorta abdominală (infrarenal);
- originea iliacelor primitive;
- originea iliacelor externe;
- bifurcaţia femuralei;
- joncţiunea femuro-poplitee;
- segmentele iniţiale ale tibialei şi peronierei (deci inclusiv în 1/3 superioară a gambei).

Stenoza devine critică la diminuarea cu 50-70% a lumenului (incapabil de a mai asigura creşterea debitului la efort).

Fenomene compensatorii ale ocluziei cronice:

- remodelarea porţiunii sănătoase a inelului arterial (dilataţie progresivă compensatorie, cu subţierea tunicii musculare pentru a nu jena fluxul sanguin) – eficientă pînă la o anumită limită;
- dezvoltarea unei reţele vasculare colaterale (neoangiogenetică şi anastomotică) între zonele pre- şi poststenotică.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. DIAGNOSTICUL DE EXISTENŢĂ AL ISCHEMIEI PERIFERICE CRONICE

1.1. Prezumţia clinică – TETRADA CLASICĂ:

1) **durere** – iniţial atipică, ca o greutate/oboseală musculară (în repaus sau la efort), apoi tipică, sub formă de claudicaţie intermitentă;
2) **modificări de temperatură şi culoare a tegumentelor** (palide, reci, apoi roşii, dureroase la palpare şi uşor edematiate) în zona tributară arterei obliterate;
3) **diminuarea pînă la abolire a pulsaţiilor arteriale;**
4) **tulburări trofice:**
   a) minore (iniţial)
      - tegumente subţiri, uscate, fără pilozitate
      - unghii îngroşate, friabile
      - musculatură atrofiată, dar cu ROT păstrate
   b) majore (ulterior) = ***gangrenă***.

1.2. Probele clinice accesorii

- probe de provocare a claudicaţiei (apreciere cantitativă) şi modificărilor de temperatură şi culoare;
- teste de hiperemie reactivă;

Scanned with OKEN Scanner

- timpul de umplere venoasă a dorsalei piciorului:
  - umplere > 25" (N ≤ 15")
  - recolorare > 25" (N ≤ 10").

1.3. Probele paraclinice

- oscilometrie;
- pletismografie;
- arteriografie;
- termografie cutanată cu infraroşii;
- rheografie;
- hemodensitometrie fotoelectrică;
- clearance tisular cu izotopi radioactivi (timpul de înjumătăţire a scintilaţiilor);
- echografie:
  - Doppler-pulsatil + analiza spectrală atestă existenţa ocluziei şi gradul acesteia
  - Doppler-color – zone de turbulenţă
  - intravascular – vizualizarea peretelui.

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

- **date clinice:** alte localizări ATS (coronariene, cerebrale, anevrism de aortă), xantoame, xantelasme, gerontoxon + sindrom de ischemie periferică cronică;
- **date biologice:** dislipidemie;
- **date radiologice** (angiografice): lumen neregulat, cu îngustări, dilatări şi întreruperi + circulaţie colaterală; Rx simplă poate evidenţia plăcile de aterom calcificate.

3. DIAGNOSTICUL GRADULUI DE OBLITERARE

3.1. Criterii clinice – *Clasificarea Leriche-Fontaine*

Gradul I = preobliterativ – parestezii, greutate/oboseală musculară, răceală la nivelul membrelor inferioare;
Gradul II = claudicaţie de efort
- IIa – la peste 200 m
- IIb – sub 200 m de mers cu 3,2 km/h pe covor rulant cu pantă de 10%;

Gradul III = claudicaţie permanentă;
Gradul IV = tulburări trofice majore.

3.2. Criteriile paraclinice

- **indicele oscilometric** – indică doar elasticitatea (pulsatilitatea), nu şi permeabilitatea;
- **stetoscopia Doppler** – raport TAs brahială / TAs la nivelul gleznei < 0,7 = patologic (< 0,5 = afectare severă);
- **timpul de reumplere venoasă a piciorului** (N ≤ 10"):
  - > 25" = ischemie moderată
  - > 40" = ischemie severă;
- **presiunea sistolică a degetului I al piciorului** (evaluată Doppler) – < 30 mm Hg = ischemie critică;
- **presiunea parţială a O_2 la ţesuturi** cu transductor transcutanat (N > 60 mm Hg):
  - < 30 mm Hg = ischemie critică
  - < 10 mm Hg = viabilitate pierdută;
- arteriografia (*GOLDEN STANDARD*) – rezervată cazurilor cu obliterare clinică gr. II-IV Leriche-Fontaine (în vederea intervenţiei chirurgicale):
  - atestă diagnosticul (ocluzia)
  - stabileşte gradul ocluziei (severitatea)
  - stabileşte topografia exactă
  - starea colateralelor şi a patului vascular distal.

  Riscuri:
  - ⊙ hematom la locul de puncţie al arterei;
  - ⊙ disecţia arterei;
  - ⊙ dislocare de material ateromatos/trombotic → embolii;
  - ⊙ reacţie de hipersensibilitate la iodul din substanţa de contrast → şoc anafilactic.

4. DIAGNOSTICUL TOPOGRAFIC

- **clinic:**
  - obstrucţia arterelor gambei → dureri plantare
  - obstrucţia arterei coapsei → dureri gambiere
  - obstrucţia arterelor iliace (*sdr. Leriche* = tromboza bifurcaţiei aorto-iliace) → dureri la nivelul bazinului, feselor şi feţei antero-externe a coapsei ± impotenţă sexuală şi atrofie a musculaturii membrului inferior;
- **paraclinic** – deşi aportul metodelor neinvazive poate fi important (mai ales cel al echografiei vasculare combinată cu Echo-Doppler pulsatil şi color care evidenţiază plăcile fibro-calcare, leziunile anevrismale şi ocluzia), angiografia rămîne metoda de referinţă.

5. DIAGNOSTICUL PERSISTENŢEI VASOMOTRICITĂŢII COLATERALELOR

- semne clinice locale de hipertonie simpatică: cianoză, hiperhidroză şi leziuni trofice minore;
- vasodilataţie la căldură şi la infiltraţia cu novocaină.

6. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

6.1. Al sindromului de ischemie periferică cronică

6.1.1. Trombangeita obliterantă (TAO)

- vîrstă mai tînără (sub 40 de ani);
- de obicei bărbaţi, mari fumători;
- asociere frecventă cu fenomene Raynaud şi de tromboflebită a venelor superficiale;
- afectare predilectă pentru arterele mici şi mijlocii de tip muscular (sub nivelul humeralei şi popliteei);
- lipsesc calcificările arteriale, sindromul dislipidemic şi coafectarea arterelor viscerale;
- arteriografic: îngustare fără neregularităţi ale lumenului arterial.

6.1.2. Poliarterita nodoasă

- colagenoză cu stare febrilă prelungită şi alterarea stării generale;
- afectează predominant bărbaţii tineri;
- semnele de ischemie viscerală predomină asupra celor

Scanned with OKEN Scanner

de ischemie periferică;
- HTA asociată (sensibilă la corticoterapie!);
- FO: noduli disorici;
- *biopsia musculară* tranşează diagnosticul (necroză fibrinoidă la nivelul nodulilor subcutanaţi).

6.1.3. Boala Raynaud
- angionevroză spastică manifestată prin ischemie periferică acută tranzitorie, dar repetabilă (caracterizată prin paloare, răceală, absenţa pulsaţiilor);
- afectează în special femeile;
- apare în condiţii de expunere la frig;
- între crize, tabloul este perfect normal, dar, prin repetare, pot apărea tulburări trofice (atrofia pielii, dispariţia părului de pe membre, degenerarea unghiilor).

6.1.4. Acrocianoza
- angionevroză cu vasodilataţie accentuată de frig;
- absenţa modificărilor de puls;
- extremităţi cianotice bilateral şi simetric.

6.1.5. Tromboflebita acută a membrelor inferioare
poate genera *claudicaţie intermitentă venoasă* (fenomen mai puţin cunoscut, descris de Vaquez) prezentă mai ales în sindromul posttrombotic:
- edem – de obicei unilateral, dureros;
- cordon venos împăstat;
- febră;
- absenţa afectării pulsului arterial (exceptînd flegmatia caerulea dolens, care asociază spasm arterial).

6.2. Al ulceraţiilor gambei

6.2.1. Ulceraţia ischemică
- apariţie spontană sau după traumatisme minore;
- margini neregulate şi dureroase;
- sediu predilect: pretibial + faţa dorsală a piciorului;
- tegumentele din jur sunt palide, marmorate, reci.

6.2.2. Ulceraţia venoasă (de stază)
- sediu predilect: premaleolar;
- tegumentele din jur: *dermatită de stază* – hiperpigmentată, indurată, cu mici peteşii.

6.2.3. Ulceraţia neurotrofică (diabetică)
- nedureroasă;
- sediu predilect: plantar (în zonele de presiune);
- nu se vindecă decît dacă se evită presiunea asupra zonei respective (prin dispozitive ortopedice).

TRATAMENT

OBIECTIVE (Basdevant et al., 1993):

1. stoparea evoluţiei leziunilor ateromatoase parietale;
2. creşterea irigaţiei arteriale periferice;
3. limitarea extensiei procesului trombotic.

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC
- **repaus la pat** prelungit în cursul fazelor evolutive, fără a exclude însă plimbările pe teren plat, cu viteză şi pauze adecvate pentru a evita claudicaţia (mersul favorizează întoarcerea venoasă, deci scade presiunea venoasă şi creşte gradientul arterio-venos, favorizînd irigarea capilară);
- **gimnastică vasculară Bürger** a membrului inferior afectat (repetată de mai multe ori pe zi):
  - ridicat vertical, sprijinit de perete – 3'
  - vertical în jos – 3'
  - repaus la orizontală – 5';
- **masaj arterial:**
  - *aparatul Syncardon* (manşetă pneumatică ce se umflă ritmic, în contratimp cu pulsul = *contrapulsaţie localizată*)
  - *aparatul Vasotren* (microbarocameră în care se introduce membrul bolnav, alternînd suprapresiunea cu subpresiunea = *"pulmonul de oţel al extremităţilor"*);
- **evitarea frigului** (generatoare de vasospasm) **şi a căldurii excesive** (în fazele avansate, prin vasodilataţie generalizată, scade presiunea de perfuzie în teritoriul ischemiat);
- **interzicerea fumatului** (= condiţie sine qua non!);
- **igienă riguroasă a picioarelor:**
  - evitarea încălţămintei strînse pe picior;
  - spălare zilnică (mn. 2 ori) + uscare prin tamponare (nu prin frecare);
  - evitarea oricărei traumatizări locale;
  - tratament chirurgical al unghiei încarnate + tăierea unghiilor drept (nu rotunjit);
  - schimbarea zilnică a ciorapilor şi folosirea celor de bumbac vara, peste care iarna se pun şosete de lînă (evitarea ciorapilor din materiale sintetice);
- **dieta:**
  - ◊ normocalorică (la obezi hipocalorică)
  - ◊ săracă în:
    1. grăsimi saturate: untură, smîntînă, carne grasă
    2. colesterol (sub 300 mg/zi): gălbenuş (1 ou = 250 mg colesterol), viscere, cacao, ciocolată, drojdie de bere
    3. zaharuri cu absorbţie rapidă (cresc trigliceridele)
    4. alcool şi cafea (ar mobiliza grăsimile din depozite)
  - ◊ bogată în:
    1. grăsimi vegetale (care conţin acid linoleic – antiaterogen): ulei de floarea soarelui, porumb, soia, nuci, seminţe de struguri
    2. peşte (care conţine acid eicosapentaenoic -C_{20}- şi acid docosahexaenoic -C_{22}-, ambele antiaterogene şi antitrombogene): optim 3 prînzuri/săptămînă.

N.B. Dieta normală conţine, pentru acoperirea necesarului caloric, maximum 30% lipide/zi, din care:
- ☆ 1/3 grăsimi saturate;
- ☆ 1/3 grăsimi mononesaturate (bogate în acid oleic C_{18});
- ☆ 1/3 grăsimi polinesaturate (bogate în acid linoleic).

Scanned with OKEN Scanner

Rolul colesterolului (C) în patogenia aterosclerozei

Multă vreme controversat, pare acum clar, fiind vorba de două fracțiuni a căror proporție este decisivă:

1° *fracțiunea aterogenă*, formată din C + LDL și C + VLDL (LDL = low-density-lipoproteins și VLDL = very-low-density-lipoproteins sunt proteine de transport);

2° *fracțiunea antiaterogenă*, formată din C + HDL (high-density-lipoproteins).

Riscul ar apărea la următoarele valori:

C-T > 1,80 g/l
C-LDL ≥ 1,60 g/l
TG ≥ 1,50 g/l
C-HDL < 0,40 g/l
CT/(C-HDL) > 4,5

Consensul de la Bethesda recomandă următoarea conduită:

- CT < 2 g/l → dietă normală (optim ar fi < 1,6 g/l);
- CT = 2-2,4 g/l → dietă hipocolesterolemiantă; în caz de eșec sau
- CT > 2,4 g/l → dietă + medicație hipocolesterolemiantă.

2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

2.1. Medicația hipolipemiantă-hipocolesterolemiantă

Utilizarea acesteia este obligatorie în caz de hiperlipidemie reală, esențială. Arsenalul este foarte bogat.

2.1.1. Inhibitorii sintezei colesterolului

2.1.1.1. Nicotinamida și derivații

° NICOTINAMIDA (Vitamina PP)

Mecanism de acțiune: în afara inhibării sintezei colesterolului, ar crește și excreția biliară a acestuia și, în plus, ar inhiba lipoliza tisulară.

Mod de administrare: 1 tb = 100 mg × 3/zi (după mese, pentru a evita efectele secundare).

Efecte secundare:

- flushing;
- parestezii;
- prurit;
- vărsături și diaree (prin hipersecreție acidă gastrică, de aceea se contraindică în ulcer).

Pentru a evita efectele secundare, se preferă derivații cu eliberare lentă, care au și efect vasodilatator:

° NICOTINAT DE ALUMINIU (Nicalex);

° NICOTINAT DE TEOFILINĂ (Xantinol-nicotinat, Complamin);

° NICOFURANASE (Bradilane);

° NICOTINIL-ALCOOL (Ronicol).

° TETRA-ACETIL-ACETAMIDA (Normosterol).

2.1.1.2. Fibrații sunt recomandați în special în hipertrigliceridemie.

Mod de acțiune: scad sinteza hepatocitară de colesterol și VLDL, crescînd și clearance-ul plasmatic al VLDL (activează lipoproteinlipaza).

Efecte secundare (rare):

- tulburări dispeptice;
- afectare hepatică și musculară;
- leucopenie;
- litiază biliară colesterolică (prin creșterea eliminării biliare de colesterol).

° CLOFIBRAT (Atromid) are efecte secundare care îi limitează folosirea (practic ieșit din uz).

° FENFIBRAT (Lipanthyl) este utilizat în hipercolesterolemia totală și în hipertrigliceridemiei; doza: 100 mg × 3/zi (sau micronizat, 1 tb = 200 mg/zi); ar scădea CT cu cca 20% (în special C-LDL) și TG cu 40-50%.

° BEZAFIBRAT (Befizal) ar scădea CT, TG și apolipoproteina B, dar ar crește C-HDL și apolipoproteina A1, normalizînd astfel raportul Apo-A1/Apo-B; doza: 200 mg × 3/zi.

° CIPROFIBRAT 100-200 mg/zi (priză unică jurnalieră).

° GEMFIBROZIL (Lipur) a fost recomandat în cazurile cu C (LDL+VLDL) > 2 g/l; ar scădea TG, apo-B și C-LDL, ar crește C-HDL și apo-A1; doza: 600 mg × 2/zi à la longue.

2.1.1.3. Inhibitorii HMG-CoA reductazei

Receptorii C-LDL plasați pe exosuprafața membranei tuturor celulelor (în special hepatice) captează colesterolul plasmatic care va fi folosit în diferite sinteze biochimice (deci epurează plasma).

Enzima-cheie a sintezei endocelulare de colesterol este *hidroxi-metil-glutaril(HMG)-CoA-reductaza*, care transformă HMG-CoA în acid mevalonic; Brown & Goldstein (Premiul Nobel pentru medicină în 1985) au observat că inhibitorii HMG-reductazei determină creșterea numărului de receptori pentru C-LDL, ceea ce accentuează captarea C-LDL, scăzînd nivelul plasmatic al C-LDL.

Necesită urmărirea TGP și CPK (miozită).

Se folosesc:

° LOVASTATINA ar scădea CT cu 40% și C-LDL cu 30% și ar crește C-HDL cu 10%; asociată cu acidul nicotinic, ar determina scăderea C-LDL cu 60-70%, iar asociată cu colestiramina cu 50%; doza: 20-80 mg/zi.

° SIMVASTATINA 10 mg/zi × 4 săptămîni → 20 mg/zi → 40 mg/zi (administrare unică zilnică, seara la culcare).

° FLUVASTATINA

° PRAVASTATINA 10 mg/zi seara, crescînd progresiv pînă la 40 mg/zi la nevoie.

2.1.2. Inhibitorii absorbției intestinale de CT

° COLESTIRAMINA (Questran) și COLESTIPOLUL sunt rășini schimbătoare de ioni, insolubile, neabsorbabile și nehidrolizabile de către enzimele digestive (deci fără efecte sistemice); sechestrează acizii biliari, crescîndu-le eliminarea fecală; scad sinteza intrahepatocitară de colesterol prin creșterea HMG-CoA-reductazei; cresc numărul de receptori pentru LDL, favorizînd catabolizarea.

Mod de administrare: 1 pachet = 4 g/zi preprandial, crescînd progresiv, cu cîte 1 pachet/zi/săptămînă pînă la 4 pachete/zi.

Efecte secundare – tulburări digestive: balonări, consti-

Scanned with OKEN Scanner

patie (sindrom pseudoocluziv), greață, inapetență, epigastralgii, steatoree; asocierea dietei bogate în fibre și laxativele ușoare sunt benefice.

Interferențe medicamentoase: reduc absorbția intestinală de acizi (aspirină, acenocumarol, tiazidice, fenobarbital).

° PROBUCOL (Lurselle) crește eliminarea fecală de colesterol și epurarea LDL din sînge, fiind eficient în special în tratamentul xantoamelor.

Mod de administrare: 0,5 g dimineața și seara.

Efecte secundare:
- tulburări digestive;
- reacții alergice;
- alungirea QT cu risc de aritmii.

2.2. Medicația vasodilatatoare

Este larg utilizată, deși inutilă pe trunchiul principal afectat (sclerozat, rigid, nedilatabil) și chiar riscantă (prin furt hemodinamic care constă în devierea fluxului vascular spre zona sănătoasă = "steal phenomenon"), de aceea unii autori contraindică administrarea intraarterială.

2.2.1. Procedurile și drogurile cu acțiune imediată

° HISTAMINA HIDROCLORICĂ 1-2 fiole = 1 mg solvite în 500 ml SF și perfuzate intraarterial lent (60'), o perfuzie la 3-5 zile × 10-12 ședințe; efect: vasodilatație arteriolocapilară; contraindicații: bolnavi coronarieni, alergici.

° TOLAZOLIN (Perifen) 150-300 mg/zi p.o. (1 cp = 25 mg) sau 1-4 f/zi (1 f = 10 mg) × 15-20 zile i.m. sau i.a., repetat apoi după 15 zile de pauză.

° PAPAVERINA (efect miovasculorelaxant) p.o., i.v. sau i.a. 160-320 mg/zi (1 f = 1 cp = 40 mg).

° DIHIDROERGOTOXINA (Hidergin)
- 5-30 pic × 3/zi (soluție 0,1%) sau
- 6-8 cp/zi (1 cp = 0,25 mg) sau
- 1-2 fiole/zi × 10-20 zile/lună (1 f = 0,3 mg).

° NOVOCAINA 1%
- infiltrația simpaticului lombar cu 10-20 ml;
- infiltrație periarterială;
- administrare parenterală: i.v. (soluție 0,75% – 250-300 ml la care se asociază Papaverină 120 mg + Complamin 1500 mg + Tolazolin 50 mg) sau i.a (10-20 ml × 10-12 zile × 3-4 cure/an).

° ALCOOL ETILIC (infiltrația simpaticului lombar).

2.2.2. Vasodilatatoarele de fond (miovasculorelaxante sau musculotrope)

° VITAMINA PP 3-6 cp/zi (1 cp = 100 mg) sau 1-2 f/zi (1 f = 30 mg) i.m. sau foarte lent i.v.;

° COMPLAMIN (este preferabil datorită efectelor secundare mult mai atenuate: 1 f = 300 mg × 2-3/zi i.m. sau 1-2 f (1 f = 1500 mg) în perfuzie i.v. sau i.a.;

° BAMETHANUM (Vasculat) 1 f = 50 mg/zi × 10-15 zile/lună i.m.;

° KALODINOGENAZA (Padutin, Kalicreină) – extras pancreatic dezinsulinizat, administrat în doze progresive: 1/2 f → 3/4 f → 1 f (40 U) la 2 zile × 15 × 4-5 serii/an.

2.2.3. Musculotrope cu acțiune pe microcirculație

° PENTOXIFILINA (Trental)

Mod de acțiune:
1. crește deformabilitatea eritrocitară (inhibă AMP-diesteraza → crește AMPc în plachete și ATP în hematii);
2. antiagregant;
3. arteriolodilatator.

Mod de administrare:
- per os: 400 mg × 3/zi (1 tb = 100 mg sau 400 mg);
- parenteral: 1 f = 5 ml = 100 mg solvită în 250 ml glucoză 5% și perfuzată i.v. în 90' (crescînd la 2 zile cu cîte 100 mg pînă la mx. 300 mg/zi) sau intraarterial 1 f/zi.

N.B. Eficiența este tardivă, după mai multe săptămîni (pînă este încorporat în majoritatea hematiilor).

° PENTIFILINA (Hexilteobromina) – preparatul *Cosaldon* (1 tb = pentifilină 400 mg + acid nicotinic 100 mg) – 2-3 tb/zi.

° FLUNARIZINA (Sibelium) – derivat de cinarizină cu efect vasodilatator cerebral și periferic – 1 tb = 10 mg/zi p.o.

° NAFTIDROFURIL (Dusodril, Praxilene)

Mecanisme de acțiune:
- blocajul receptorilor 5-hidroxi-triptaminici ar preveni vasoconstricția locală reactivă la lezarea endoteliului și agregarea plachetară;
- ameliorarea utilizării O_2 în țesuturile ischemiate prin efect metabolic direct asupra mitocondriilor, cu creșterea conținutului muscular în ATP și a raportului lactat/piruvat.

Mod de administrare:
- per os: 1 dg × 3/zi (1 dg = 200 mg) × 20 zile/lună.

° CICLANDELATUM (Cyclospasmol) – de asemenea vasodilatator cerebral și periferic la nivel arteriolar, crescînd deformabilitatea eritrocitară + efect antiagregant – cîte 2 gelule/12h (1 gelulă = 400 mg).

° BUFLOMEDIL (Fonzilan) – vasodilatator α-blocant – 2-8 f/zi (1 f = 50 mg) i.m. sau i.v. sau 4 cp/zi (1 cp = 150 mg).

N.B. a) în cursul episoadelor ischemice critice (cu claudicație), ar exista un vasospasm la nivelul microcirculației pe care betablocantele l-ar exacerba, fiind formal contraindicate în arteriopatia stadiile II-IV;

b) prostaglandinele și prostaciclina nu au efect atestat.

2.3. Tratamentul diatezei trombogene

(pentru detalii privind tratamentul diatezei trombogene cu anticoagulante, trombolitice și antiagregante plachetare *v. Boala ischemică cronică a inimii* și *Infarctul miocardic acut*)

2.3.1. Anticoagulantele

Scop: prevenirea apariției și extinderii trombilor (nu acționează asupra trombilor constituiți!).

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii limitate (temporare):
- episoade ischemice acute;
- chirurgie vasculară;
- imobilizare la pat în faza de ischemie critică (risc de tromboză venoasă profundă).

Contraindicaţii:
- vîrsta peste 70 de ani;
- HTA veche sau severă;
- insuficienţă hepatică/renală gravă;
- boli hemoragipare;
- ulcer/cancer gastric;
- plăgi sau extracţii dentare recente;
- hemoragie vasculară cerebrală recentă.

° HEPARINA SODICĂ 50-100 mg/6h i.v. sau în perfuzie lentă, sub controlul timpului Howell (TC al plasmei recalcifiate trebuie menţinut la valori = 2 × N); în caz de supradozaj → SULFAT DE PROTAMINĂ (*v. Embolia pulmonară*);

° CALCIPARINA 25.000 U/zi s.c. (divizată în 2 prize la 12h);

° ACENOCUMAROL (Trombostop) se asociază iniţial cu Heparina, începînd cu doza de atac de 8-12 mg/zi (priză unică) şi scăzînd ulterior doza pro die pe măsură ce TP scade, pînă se ajunge la doza de întreţinere capabilă de a menţine indicele Quick = 20-40%, moment în care se suprimă administrarea heparinei; în caz de supradozaj, se administrează vitamina K ± transfuzii.

2.3.2. Tratamentul fibrinolitic (trombolitic) – în accidentele trombotice acute

Scop: dizolvarea rapidă a cheagului intravascular recent constituit (în primele 6h).

° STREPTOKINAZA (Streptase) = generaţia I – doza: 5000 × cantitatea minimă care produce liza cheagului a 1 ml de sînge în 10'; *controlul eficienţei*: alungirea TT = 3-4 × N; se continuă cu anticoagulante.

° ACTIVATORUL TISULAR AL PLASMINOGENULUI = generaţia a II-a.

Contraindicaţiile trombolizei sistemice:

a) absolute
- sîngerări active
- AVC recent (sub 8 săptămîni);

b) majore
- intervenţii chirurgicale sau biopsii (sub 2 săptămîni)
- grefă vasculară recentă (sub 3 luni)
- naştere
- traumatisme recente
- patologie gastroduodenală cu potenţial hemoragic
- HTA severă;

c) minore
- trombus la nivelul arterelor proximale
- defecte de coagulare preexistente.

2.3.3. Tratamentul dizlocant

Scop: combaterea fenomenului de *"sludge"* arteriolar care agravează ischemia.

2.3.3.1. Antimalaricele

° CLOROCHINA 600-800 mg/zi à la longue (1 tb = 400 mg); prezintă risc de depresie medulară, insuficienţă hepatică şi renală.

° HIDROXICLOROCHINA (Plaquenil) 2 tb (400 mg)/zi.

2.3.3.2. Dextranul 40, 20 ml/kgc/zi × 3-10 zile, ar anula, prin tapetarea plachetelor şi a endoteliului vascular, adezivitatea plachetară.

2.3.3.3. Antiagregantele plachetare

Generaţia I:

° ASPIRINA în doze mici: 80-250 mg/zi;

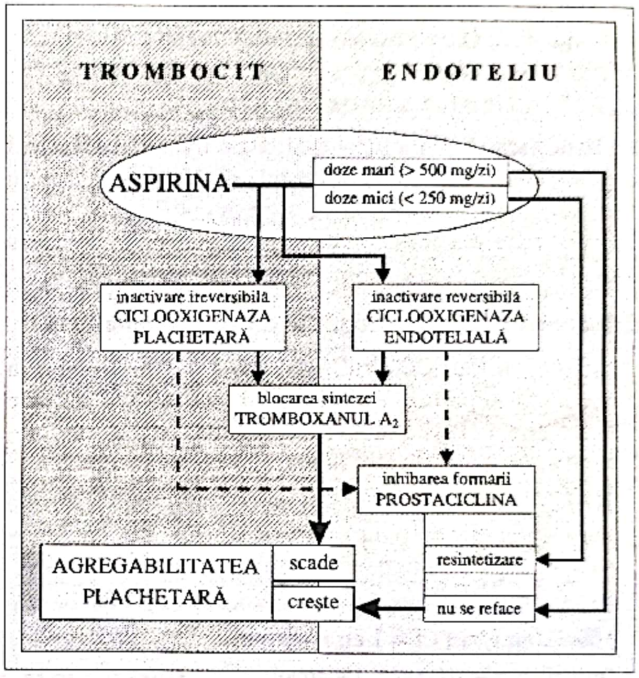


Figura 24.1
Efectele aspirinei asupra metabolismului prostaglandinic

° DIPIRIDAMOL în doze mari: 400 mg/zi (preprandial);

° SULFINPIRAZONA (Anturan) – nu a confirmat.

Generaţia a II-a (molecule special sintetizate în acest scop):

° TICLOPIDINA inhibă calea ADP de recrutare plachetară, cu efect antiagregant, antiadeziv şi de creştere a deformabilităţii plachetare; efectul este tardiv, apare la mn. 3 zile şi persistă mn. 7 zile după întrerupere; doza: 2 tb/zi (1 tb = 250 mg).

° CLOPIDOGREL (*v. Boala ischemică cronică a inimii*)

3. TRATAMENTUL BALNEOFIZIOTERAPIC

- masaje;
- gimnastică vasculară;
- fizioterapie: diatermie, galvanoterapie, faradizări, ultrascurte;
- băi (generale sau parţiale) carbogazoase: Buziaş, Vatra Dornei, Borsec, Tuşnad, Covasna;
- mofete (CO_2) – efect vasodilatator.

Scanned with OKEN Scanner

4. TERAPIA INTERVENŢIONALĂ DE REVASCULARIZARE

Indicaţii = ischemia critică:

- ♦ claudicaţia intermitentă progresivă şi invalidantă;
- ♦ claudicaţia de repaus (stadiul III);
- ♦ ulceraţiile ischemice.

4.1. Metodele nechirurgicale

4.1.1. Angioplastia percutană transluminală (Grüntzig, 1977)

Bazată pe proprietăţile plastice ale plăcii de aterom, metoda constă în introducerea percutană prin metoda *Seldinger* a unui cateter cu balonaş poziţionat în zona stenozată şi umflarea acestuia (cu o presiune controlată) pînă la remodelarea lumenului vascular, practic producîndu-se adesea fracturarea plăcii ateromatoase şi disecţie limitată.

Indicaţii (postarteriografice! – arteriografia stabileşte sediul, lungimea şi gradul stenozei, precum şi starea circulaţiei distale şi a celei colaterale):

- *optime:*
  - stenozele iliace necalcificate, sub 3 cm
  - stenozele femuralei superficiale, sub 10 cm;
- *relative:*
  - stenozele iliace segmentare etajate
  - stenozele femuro-poplitee sau tibio-peroniere.

Rezultate:

- *succes:*
  - stenozele iliace: 90% imediat → 80% la 1 an
  - stenozele distale: 60-70% imediat → 50-60% la 1 an;
- *eşec:*

a) imediat (necesită chirurgie de urgenţă):
- ◊ ocluzie locală
- ◊ ruptură vasculară
- ◊ disecţie extinsă + tromboză
- ◊ embolie distală

b) tardiv: restenozare.

4.1.2. Endoprotezele vasculare (*stent*) se indică în caz de disecţie acută cu risc de tromboză sau reocluzie ateromatoasă tardivă; sunt alcătuite dintr-o reţea cilindrică din fire de oţel care poate fi expandată (fie cu ajutorul sondei cu balonaş, fie autoexpandabil); în cca 3 săptămîni se produce endotelizarea, proteza fiind înglobată în perete.

4.1.3. Retunelizarea prin aterectomie cu rotablator

4.1.4. Retunelizarea direcţională cu aterocath

4.1.5. Retunelizarea cu laser

4.1.6. Angioplastia termică (cu microunde)

4.1.7. Angioplastia cu ultrasunete

N.B. Pentru detalii tehnice – *v. Infarctul miocardic acut.*

4.2. Metodele chirurgicale (restauratorii)

Indicaţie: insuficienţa circulatorie periferică gradul III.

4.2.1. Trombendarterectomia – folosită astăzi doar în stenozele femurale, constă în găsirea unui plan de clivaj intramural în zona stenozată, cu excluderea acesteia (inclusiv a peretelui arterial intern), peretele restant rămînînd ca un conduct fibros fără endoteliu şi tunică medie (în timp se poate dilata).

4.2.2. Pontajul (by-pass-ul) arterial scurtcircuitează zona obstruată cu ajutorul unei căi suplimentare inserată deasupra şi dedesubtul stenozei:

- *autografă venoasă* (safenă internă preparată prin distrucţia valvelor) – se preferă pentru leziunile subinghinale;
- *allografă arterială* (risc de rejet, dar rezistenţă superioară);
- *proteze cu textură de dacron sau teflon* – avantaj: se pot construi proteze adecvate oricărui nivel (inclusiv aorto-iliac); dezavantaj: risc de tromboză (nu se endotelizează, ci se căptuşeşte cu miocite şi fibroblaşti, necesitînd anticoagulante toată viaţa), hemoragii, infecţii, false anevrisme (la zonele de sutură cu vasul).

4.2.3. Simpatectomia lombară ± meduloscleroza suprarenală unilaterală

Scop: denervarea simpatică ar favoriza diminuarea tonusului vegetativ vasodilatator la membrul inferior (eficient în special la nivelul colateralelor).

Condiţii:

- semne locale de hipersimpaticotonie (cianoză, hiperhidroză);
- persistenţa vasomotricităţii active (vasodilataţie la căldură şi infiltraţie cu novocaină);
- leziuni trofice reduse şi limitate la extremităţile digitale (tulburările trofice majore sunt agravate prin deschiderea colateralelor!).

Indicaţie: ischemia severă, invalidantă, dar cu risc chirurgical major.

5. TRATAMENTUL ULCERAŢIILOR ŞI AL GANGRENEI INFECTATE

- băi locale cu hipermanganat de potasiu 1/10.000;
- antibiotice;
- debridarea şi excizia ţesuturilor necrozate;
- amputaţie în caz de gangrenă.

6. CHIRURGIA DE AMPUTAŢIE

Indicată în cazurile foarte avansate (gradul IV), este grevată de o mortalitate ridicată la vîrstnici.

Scanned with OKEN Scanner

7. TRATAMENTUL FACTORILOR DE RISC

- suprimarea obligatorie a fumatului;
- combaterea HTA – normalizarea TA se face lent pentru a nu agrava hipoperfuzia arterială şi a se evita astfel ischemia critică); *atenţie!* β-blocantele sunt contraindicate, iar IECA cresc retenţia azotată în caz de stenoză bilaterală de artere renale asociată;
- echilibrarea DZ – este obligatorie pentru a influenţa microangiopatia şi, indirect, macroangiopatia.
- combaterea dislipoproteinemiei – reducerea cu 30% a colesterolemiei ar stabiliza sau ar determina chiar regresia leziunilor ateromatoase.

8. PARTICULARITĂŢI TERAPEUTICE

5.1. Trombangeita obliterantă

5.1.1. Tratamentul medical

- **suprimarea fumatului** reprezintă cea mai eficientă măsură (în lipsa ei, celelalte metode terapeutice sunt ineficiente);
- **anticoagulantele** – numai în cazurile cu evoluţie acută, tromboze viscerale sau tromboflebită extensivă;
- **corticoterapia** – efect antiinflamator, hipertensiv (creşte irigaţia) şi de scădere a tulburărilor trofice – nu a dat rezultate convingătoare;
- **antibioticele** – ipoteza etiologiei rickettsiene a determinat folosirea TETRACICLINEI p.o. 2000 mg/zi sau i.v. 500 mg/12h, fără a convinge;
- **piretoterapia** – cu vaccin TAB – ar modifica reactivitatea vasculară şi ar favoriza fibrinoliza;

5.1.2. Tratamentul chirurgical

1. **Simpatectomia lombară ± medulosuprarenalectomie unilaterală**
   Condiţii:
   - semne locale de hipersimpaticotonie;
   - persistenţa vasomotricităţii;
   - leziuni trofice reduse şi limitate digital (leziunile trofice majore pot fi agravate prin deschiderea anastomozelor!).

   N.B. Nu se practică în episoadele inflamatorii acute!
2. **Rezecţia leziunilor necrotice + amputaţii limitate** (la degete).
3. **Amputaţia gambei** (in extremis).

5.2. Poliarterita nodoasă – *v. Vasculitele*

5.3. Arteriopatia diabetică

- obligativitatea echilibrării diabetului – se recurge la nevoie la insulină, în ciuda potenţialului său arteriotrop; în cazurile severe, cu gangrenă, administrarea unei doze zilnice intraarterial permite transformarea gangrenei umede în gangrenă uscată;
- tratamentul infecţiei (pentru a nu fi confundată cu gangrena);
- gangrena uscată, avînd tendinţă la autolimitare şi eliminare spontană a zonei necrozate, impune de obicei expectativă;
- chirurgia de revascularizare este posibilă astăzi pînă la nivel popliteu jos, facilitînd autolimitarea zonei de necroză; trebuie însă diferenţiată necroza ischemică faţă de tulburările trofice neuropatice care au $TcO_2 > 30$ mm Hg (pentru detalii – *v. Diabetul zaharat*).

Scanned with OKEN Scanner

25. DISECŢIA DE AORTĂ

DEFINIŢIE: dezvoltarea bruscă a unei rupturi a intimei aortei prin care pătrunde o coloană sanguină propulsată de forţa de ejecţie a ventriculului stîng în peretele aortei, distrugînd tunica medie şi decolînd intima de adventice (a fost incriminat şi mecanismul invers: apariţia iniţială la nivelul mediei a unui hematom intimal care progresează distrugînd-o şi exteriorizîndu-se intraluminal prin ruptura secundară a intimei).

În funcţie de sediu, se pot produce:
- incompetenţa valvei aortice prin detaşarea inelului de inserţie;
- pătrunderea sîngelui în pericard (hemopericard) sau pleură (hemotorax);
- disecţia coronarelor (IMA);
- afectarea irigaţiei renale (IRA);
- afectarea irigaţiei membrelor inferioare (ischemie periferică acută).

INCIDENŢĂ:

- cca 2000 de noi cazuri/an în SUA;
- B/F = 2/1;
- vîrsta: oricare (incidenţă maximă în decadele 6-7).

CLASIFICARE:

Tip I	iniţiată în aorta ascendentă suprasigmoidian, cu evoluţie în lungul aortei ascendente şi arcului aortic, eventual aorta descendentă	
Tip II	idem, dar limitată la aorta ascendentă	
Tip III	iniţiată în aorta descendentă şi propagată descendent	
	IIIa	cu evoluţie supradiafragmatică
	IIIb	cu evoluţie subdiafragmatică

Tabelul 25.1
Clasificarea De Bakey et al. a disecţiei de aortă

Simplificat:
- **tipul proximal** (ascendent – I+II De Bakey): 2/3 din cazuri
- **tipul distal** (descendent – III De Bakey): 1/3 din cazuri

RAPEL ETIOPATOGENIC

Modificarea morfopatologică fundamentală constă în degenerarea ţesutului elastic şi colagenic (necroză chistică a mediei) consecutiv stresului cronic (traumei hemodinamice) al peretelui aortic în special în condiţii de HTA.

Clivajul mediei nu este circumferenţial de obicei, ci urmează în special marginea laterală a aortei ascendente, marea curbă a arcului aortic, marginea laterală a aortei ascendente (dar poate urma şi marginea mediană sau poate urma un traiect spiralat). Sfîşierea este de obicei transversală.

Factori predispozanţi:
- defecte congenitale ale ţesutului conjunctiv (sdr. Marfan, sdr. Ehlers-Danlos, rinichi polichistic);
- anomalii congenitale ale aparatului cardiovascular (coarctaţie de aortă, bicuspidia valvelor aortice);
- placă ateromatoasă ulcerată;
- arterită granulomatoasă.

Factori declanşatori:
- traume iatrogene (cateterisme, contrapulsaţie aortică, by-pass cardiopulmonar);
- puseu hipertensiv cu TAd ≥ 160 mm Hg;
- traumatisme toracice.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

Subiectiv: durere intensă brusc instalată (nu progresivă ca în IMA!), insuportabilă ("face bolnavul să se zvîrcolească"), descrisă ca sfîşietoare, lancinantă ("lovitură de pumnal"), cu tendinţa de a-şi deplasa sediul (în funcţie de traiectul disecţiei: coboară spre lombe) + **fenomene vasovagale** (transpiraţii reci, greaţă, vărsături, leşin, slăbiciune,

Scanned with OKEN Scanner

anxietate extremă; sediul de percepţie a maximei dureri este sugestiv pentru sediul disecţiei (torace anterior = disecţie proximală, interscapulovertebral = disecţie distală). Iradierea: gît, ceafă, maxilar, dinţi (sediu: arcul aortei). **Fenomene de acompaniament** care pot masca durerea: IVS, sincopă, AVC, paraplegie, dureri în membre + absenţa pulsului.

Semne fizice:

- TA crescută (iniţial) sau prăbuşită (şoc) în caz de: tamponadă pericardică, ruptură în pleură sau peritoneu, disecţia vaselor brahiocefalice (pseudo-hTA cu valori tensionale normale sau crescute la membrele inferioare);
- semne de disecţie proximală:
  - ◊ anomalii de puls (absenţă, diminuare, reduplicare sau asimetrie) prin compresia hematomului pe vas sau ocluzia vasului printr-un fald de intimă ruptă
  - ◊ regurgitare aortică brusc instalată (50% din cazurile de disecţie a aortei ascendente): suflu muzical (auscultaţie predilectă pe marginea dreaptă a sternului!) de intensitate variabilă (în funcţie de TA) + semne periferice de creştere a tensiunii diferenţiale (ΔTA) → "puls săltăreţ" (= cheia diagnosticului!) ⇒ IVS acută care poate masca restul tabloului clinic prin: 1° dilatarea rădăcinei (bulbului) aortei şi lărgirea consecutivă a inelului 2° deplasarea unei sigmoide de pe planul de închidere prin presiunea exercitată de hematom (disecţie asimetrică) 3° torsionarea inelului sigmoidian;
  - ◊ defecte neurologice centrale:
    - AVC
    - tulburări de conştienţă;
- semne de disecţie distală:
  - ◊ insuficienţă renală acută (de tip prerenal)
  - ◊ tulburări de irigaţie periferică a membrelor inferioare:
    - neuropatie periferică ischemică
    - paraparezâ ischemică;

Date de laborator (nesemnificative):

- anemie posthemoragică acută (prin sechestrarea sîngelui în falsul canal, pleură sau pericard);
- leucocitoză cu neutrofilie;
- creşterea LDH;
- creşterea bilirubinemiei (prin hemoliza sîngelui extravazat).

ECG:

- HVS preexistentă (prin HTA);
- absenţa semnelor de ischemie acută (exceptînd disecţia coronarei care poate da aspect infarctoid).

1.2. Confirmarea diagnosticului (imagistică)

1.2.1. Echocardiografia

- **M + 2D** – disecţia aortei proximale:
  - lărgirea rădăcinii aortice + regurgitare aortică
  - evidenţierea spaţiului de disecţie;
- **TEE** – disecţia aortei descendente (în general, sensibilitate 99% şi specificitate 98%);
- **Doppler Color:**
  - identificarea orificiilor de comunicare dintre lumenul real şi lumenul fals
  - evidenţierea fluxurilor intraluminale (real şi fals).

1.2.2. Radiografia toracică

- contur aortic lărgit difuz sau localizat (în special spre dreapta în disecţia aortei ascendente, butonul în disecţia arcului aortic, spre stînga în disecţia aortei descendente);
- calcificarea butonului aortic + separarea calcificării intimale cu peste 6 mm faţă de marginea adventicei = *semnul calcium* (quasipatognomonic!);
- devierea traheei;
- epanşament pleural sau pericardic.

N.B. Importantă este urmărirea în timp şi existenţa unui examen anterior normal.

1.2.3. Tomografia computerizată cu injectare de substanţă de contrast:

- identifică disecţia aortei ascendente/descendente;
- identifică lumenul fals;
- diferenţiază ectazia aortică de disecţie.

1.2.4. RMN are eficienţă asemănătoare, dar fără riscurile date de substanţa de contrast; dezavantaje: timp de examinare crescut şi preţ de cost ridicat.

1.2.5. Angiografia aortică retrogradă *(= GOLDEN STANDARD)* evidenţiază lumenul real bine opacifiat şi lumenul fals cu atît mai slab opacifiat cu cît prognosticul este mai bun (deoarece tromboza este mai extinsă).

Obiective:

- confirmarea diagnosticului;
- identificarea sediului de origine;
- aprecierea extensiei;
- aprecierea afectării circulaţiei distale spre organele vitale.

2. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

2.1. Insuficienţă cardiacă acută prin insuficienţă aortică acută

2.2. Accidente neurologice

- centrale: AVC;
- periferice
  - paraparezâ ischemică
  - neuropatie ischemică;

2.3. Accidente toraco-mediastinale (prin compresiune sau invazie hemoragică)

- sindrom Claude Bernard Horner (compresiunea ganglionului simpatic superior);
- paralizie de coardă vocală + disfonie;
- masă pulsatilă;
- edem + cianoză în pelerină (compresiunea VCI);
- stridor laringo-traheal;
- bronhiolospasm (reflex);
- hemoptizie (penetraţie în arborele traheobronşic);

Scanned with OKEN Scanner

- hematemeză (penetraţie în esofag);
- BAV (disecţie retrogradă spre septul interatrial şi cel interventricular);
- hemotorax;
- hemopericard;
- pleurezie (prin simpatie);
- infarct mezenteric;
- infarct renal cu HTA reno-vasculară severă consecutivă;
- IMA;
- febră înaltă de resorbţie.

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

- IMA şi insuficienţă coronariană;
- insuficienţă aortică acută prin alte mecanisme;
- anevrism de aortă nedisecant;
- afecţiuni dureroase parietale toracice;
- tumori mediastinale;
- pericardite.

TRATAMENT

În absenţa tratamentului, 25% dintre bolnavi mor în primele 24h, 50% în primele 7 zile, 90% în primul an.

1. TRATAMENTUL MEDICAL DE URGENŢĂ (efectuat obligatoriu în ATI)

1.1. Monitorizare: TA, FV, PVC, debit urinar/minut (sondă Foley), la nevoie presiunea în artera pulmonară şi debitul cardiac.

1.2. Tratamentul medical propriu-zis

Obiective:

1. combaterea durerii (*v. IMA*);
2. reducerea TAs la 100-120 mm Hg sau la nivelul minim compatibil cu o perfuzie satisfăcătoare a organelor vitale;
3. reducerea dV/dt arterial (care reflectă viteza fluxului de ejecţie a VS), indiferent de eficienţa primelor două măsuri (Wheat & Palmer, 1965).

° NITROPRUSIAT DE SODIU 50-100 mg solvit în 500 ml GLUCOZĂ 5%, în perfuzie i.v., în doză de 20-50 μg/min, reglînd ritmul în funcţie de nivelul presional obţinut, ***asociat obligatoriu*** cu BETABLOCANTE, altfel dV/dt arterial poate creşte (în ciuda reducerii TA!), iar disecţia progresează.

Efecte secundare:
- greaţă;
- agitaţie sau somnolenţă;
- hTA;
- intoxicaţie thiocianică etc.

° TRIMETAPHAN, administrat în caz de eşec sau intoleranţă, 500-2000 mg solvite în 500 ml GLUCOZĂ 5% în ritm iniţial de 1 mg/min, reglînd debitul în funcţie de regimul presional obţinut.

Avantaj: reduce nu numai TA, ci şi dV/dt aortic.

Efect secundar: tahifilaxie rapid instalată.

° PROPRANOLOL, *iniţial* o doză-test de 0,5 mg i.v., crescînd cu 1 mg la fiecare 5' pînă la β-blocaj satisfăcător (FV = 60-80/min) – doza totală = 0,15 mg/kgc – *ulterior* se repetă la fiecare 4-6h (de obicei sunt necesare doze mai mici); în caz de bronhospasm de fond se preferă β-blocante cardioselective: ATENOLOL sau METOPROLOL sau

° LABETALOL, iniţial 5-20 mg, crescînd apoi cu 5 mg la fiecare 15' pînă la β-blocaj satisfăcător (mx. 40 mg/administrare) – doza totală = 300 mg/zi.

Cazurile refractare, cu hiperreninemie (HTA reno-vasculară prin ocluzia arterei renale), pot beneficia de ENALAPRIL 1-2 mg/4-6h i.v.; NIFEDIPINA 20 mg s.l. pare a fi de asemenea eficientă în aceste cazuri.

În caz de disecţie aortică cronică stabilizată se va continua cu β-blocante: PROPRANOLOL 20-40 mg/6h sau ATENOLOL 100 mg/zi sau METOPROLOL 200 mg/zi.

1.3. Angiografia

Se recomandă cît mai precoce, pentru a preciza conduita; se efectuează de urgenţă, concomitent cu pregătirea pentru operaţie, în caz de complicaţie cu risc vital înalt:

- ruptura aortei;
- tamponada cardiacă;
- organ vital compromis.

2. CONDUITA ULTERIOARĂ

PRINCIPII GENERALE (Duke & Stanford):

În disecţia aortei ascendente conduita chirurgicală imediată este preferabilă (altfel există riscul unor complicaţii grave: insuficienţă aortică, tamponadă cardiacă, complicaţii neurologice) – "cu cît mai repede, cu atît mai bine, fiecare minut contează".

În disecţia aortei descendente conduita medicală dă rezultate superioare deoarece prezenţa leziunilor aterosclerotice şi cardiopulmonare avansate (mai frecvente în acest caz) implică un risc operator mai important.

Aplicînd aceste principii, supravieţuirea în condiţii de spitalizare este de peste 80% în disecţia aortei ascendente. În disecţia aortică cronică (internare la peste 2 săptămîni de la debut) supravieţuirea este de peste 90% (dar de fapt aceste cazuri s-au autoselectat deja anterior internării).

2.1. Tratamentul chirurgical

Indicaţii (Braunwald):

- tratamentul de elecţie al disecţiei acute a aortei ascendente (hTA şi IAo acută sunt indicii ferme ale urgenţei

Scanned with OKEN Scanner

chirurgicale);
- tratamentul disecției acute a aortei descendente complicate cu:
  - progresie cu compromiterea organelor vitale
  - ruptură sau iminență de ruptură a aortei (formare de anevrism sacciform)
  - extensie retrogradă spre aorta ascendentă
  - formele a căror etiologie este sindromul Marfan
  - incapacitatea de a controla medical TA și durerea.

Riscul operator este crescut în caz de:
- vîrstă avansată;
- boli asociate (ex.: insuficiența respiratorie);
- tamponadă cardiacă;
- șoc;
- compromiterea organelor vitale (IMA, AVC, IRA).

Principiul intervenției *De Bakey* (1950):
- excizia sfîșierii intimale;
- obliterarea falsului canal prin sutura marginilor aortice;
- reconstituirea canalului aortic (cu sau fără interpoziție de grefon sintetic);
- restaurarea competenței valvelor aortice prin:
  - repoziționarea cuspelor sigmoidiene deplasate (adesea este suficientă evacuarea falsului canal)
  - înlocuire valvulară protetică;
- respectarea arterelor vitale care se nasc în zona afectată.

Condiții:
- pentru *aorta ascendentă* – by-pass cardiopulmonar (CEC);
- pentru *aorta descendentă* – asigurarea irigației distale prin by-pass parțial al inimii stîngi sau prin șuntarea zonei disecate printr-o comunicare directă Ao asc. ↔ Ao desc.

N.B. Fragilitatea aortei constituie un serios handicap în toate procedurile; utilizarea de grefoane, manșoane, "întăriturii" din teflon sau dacron au ajutat mult la reușită.

În disecția aortei ascendente, operația *Bentall* (proteza aortei proximale inclusiv valva aortică + reimplantarea de coronare) constituie un progres major, sacul anevrismal rămînînd in situ.

2.2. Tratamentul medical

Indicații:
- de elecție în disecția de aortă descendentă necomplicată;
- în disecția arcului aortei, izolată, stabilă, necomplicată;
- de elecție în disecția aortică cronică, necomplicată, spitalizată la mai mult de două săptămîni de la debut.

N.B. Unii autori recomandă tratamentul chirurgical ori de cîte ori acesta este posibil.

Riscurile tratamentului medical cronic:
- hipotensiunea severă drog-indusă care poate precipita: IMA, AVC, IRA (necroză tubulară acută);
- complicații tardive: redisecția, insuficiența aortică, formarea de anevrism localizat.

N.B. MEDICAȚIA CRONICĂ se administrează tuturor pacienților cu disecție aortică, chiar dacă li s-a aplicat tratament chirurgical:

Obiective:
- reducerea TAs ≤ 140 mm Hg (sau chiar mai puțin dacă este tolerată), preferîndu-se agenții inotrop negativi (betablocante, calciumblocante), diuretice, inhibitori ECA, simpaticolitice (clonidină, guanabenz); ceilalți pot fi folosiți numai în asociere cu betablocantele, altfel crescînd dV/dt arterial (minoxidilul, hidralazina, diazoxidul cresc dV/dt, forța VS și debitul cardiac);
- reducerea dV/dt arterial.

Precauții: *CONTROL PERIODIC* (clinic, Rx, CT, RMN) dacă se suspectează formarea anevrismelor.

Scanned with OKEN Scanner

26. ISCHEMIA PERIFERICĂ ACUTĂ

DEFINIŢIE: urgenţă medico-chirurgicală gravă ca risc vital şi funcţional, consecutivă întreruperii brutale a fluxului arterial în axul vascular principal al unui membru.

RAPEL ETIOPATOGENIC

Cauze:

1) **Emboliile arteriale** – peste 80% din cazuri cu punct de plecare în cavităţile cardiace stîngi – în stenoza mitrală, IMA, FbA, endocardita bacteriană, protezele valvulare, mixomul atrial; mai rar pornesc din cavităţile inimii drepte (prin orificii de comunicare – embolii paradoxale) sau de la nivelul arterelor mari (leziuni ateromatoase, anevrisme sau dilataţii poststenotice cu tromboze consecutive)
2) **Tromboza arterială** – dezvoltată pe ulceraţii ateroscleroticе sau pe leziuni inflamatorii – în LES, PAN, SSP
3) **Disecţia parietală**
4) **Traumatisme**

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Ocluzia axului arterial principal se poate dezvolta:

- *pe arteră sănătoasă* prin EMBOLIE, de obicei cu punct de plecare cardiac sau vascular, reţeaua colaterală fiind nepregătită, iar consecinţele ischemice foarte grave;
- *pe arteră afectată* (stenoză ateromatoasă) prin TROMBOZA, în contextul unei circumstanţe favorizante (deshidratare, hipercoagulabilitate, scădere de debit); reţeaua colaterală fiind dezvoltată din timp, consecinţele sunt mai puţin grave.

Diferitele ţesuturi tolerează în mod diferit ischemia:

◊ nervii senzitivi şi muşchii sunt cei mai sensibili (leziuni ireversibile după 6h);
◊ nervii motori şi pielea rezistă mai bine;
◊ osul, tendoanele şi articulaţiile sunt cele mai rezistente.

Suferinţele maselor musculare antrenează un edem hipoxic care amplifică ischemia prin compresie arteriolară cu citoliză consecutivă şi eliberare de K+, mioglobină şi cataboliţi acizi ai anaerobiozei (lactaţi, piruvaţi); revascularizaţia va determina punerea în circulaţie a acestor cataboliţi, cu consecinţe generale (hiperpotasiemie cu aritmii consecutive, IRA).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. DIAGNOSTICUL POZITIV

Criteriile clinice sunt practic suficiente, zona tributară arterei ocluzate prezentînd 4 semne cardinale:

1. **durere violentă**, profundă, rapid instalată, cu maximum de intensitate la nivelul extremităţii membrului, asociată cu impotenţă funcţională şi tendinţă la şoc;
2. **modificări de temperatură şi culoare** (comparativ cu membrul neafectat): răceală şi paloare peste care, după cîteva ore, apar puncte eritro-cianotice care confluează în echimoze;
3. **absenţa pulsaţiilor arteriale**;
4. **tendinţă la gangrenă** (dacă nu se intervine în timp util), precedată de semne neurologice ale teritoriului tributar (parestezii, abolirea ROT, pareză urmată de paralizie).

2. DIAGNOSTICUL DE SEDIU

Sediul ocluziei este de fapt mai proximal decît sugerează zona afectată:

2.1. Ocluzia bifurcaţiei aortice (*sdr. Leriche*):

- dureri abdominale violente;
- puls absent la ambele femurale (inclusiv la nivelul arcadei crurale);
- anestezie perineală;
- dureri, paloare şi răceală a ambelor membre inferioare în întregime;
- tendinţă la şoc şi paraplegie.

Scanned with OKEN Scanner

2.2. Ocluzia iliacă
- ischemie unilaterală completă a membrului inferior;
- abolirea pulsaţiilor femuralei.

2.3. Ocluzia femuralei comune
- puls femural absent (dar puls iliac perceptibil);
- ischemia urcă pînă în 1/3 medie a coapsei.

2.4. Ocluzia femuralei superficiale sau a poplitеei înalte
- ischemia gambei;
- puls prezent în triunghiul lui Scarpa, dar absent la poplitee.

2.5. Ocluzia poplitеei – ischemia piciorului şi a gambei.

2.6. Ocluzia axilarei – ischemia întregului membru superior.

2.7. Ocluzia bifurcării humeralei – ischemia antebraţului.

2.8. Ocluzia terminaţiei humeralei – ischemia mîinii.

N.B. Bogăţia vascularizaţiei face ca ischemiile membrului superior să fie mult mai rare.

3. DIAGNOSTICUL DE GRAVITATE

Derivă din următoarele trei aspecte:

3.1. Starea loco-regională

I – atingere senzitivo-motorie incompletă (parestezii, pareze) = **ischemie moderată;**

II – anestezie completă + paralizia teritoriului ischemiat (cu dureri la compresia masei musculare) = **ischemie constituită;**

III – anestezie + paralizie + rigiditate musculară (cu plăci de lividitate, marmorare şi flictene sau necroză cutanată) = **ischemie depăşită.**

După *clasificarea Blaisdell*:

I. ***ischemie senzitivo-motorie incompletă*** (persistă perfuzia tisulară: Doppler > 40 mm Hg);

II. ***ischemie senzitivo-motorie completă*** (semnal Doppler periferic absent);

III. ***ischemie severă*** (lasă sechele indiferent de tratament: tetanizare → necroză sau fibroză musculară);

IV. ***gangrenă.***

3.2. Bilanţul stării generale
- cardiace;
- vasculare;
- boli asociate.

3.3. Distincţia embolie/tromboză

3.3.1. Embolia = ischemie acută pe arteră sănătoasă:
- vîrstă adesea tînără;
- afecţiune emboligenă de fond (eventuale antecedente embolice):
  - stenoză mitrală
  - proteze valvulare
  - fibrilaţie atrială
  - infarct miocardic (tromboză pe zona de akinezie miocardică)
  - cardiomiopatii
  - mixom atrial
  - stenoză aortică calcificată
  - anevrism de aortă
  - embolii paradoxale (de la flebite, prin DSA);
- debut brusc;
- zona ischemiată este de obicei palidă;
- evoluţie severă (nu dispune de circulaţie colaterală).

3.3.2. Tromboza
- frecventă la vîrstnici;
- antecedente vasculare:
  - arterită
  - proteze vasculare
  - cardiopatie ischemică etc.;
- instalare progresivă a ischemiei;
- circumstanţe declanşatoare:
  - prăbuşirea debitului cardiac (IMA sau insuficienţă cardiacă acută)
  - deshidratare/poliglobulie
  - hipercoagulabilitate – hiperplachetoză / deficit de antitrombină III
  - anevrism sau ulceraţie parietală;
- zona ischemiată este adesea cianotică;
- evoluţie mai puţin severă.

4. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Se face cu alte ischemii acute:
- ischemie traumatică (prin compresiune);
- spasm arterial secundar unui traumatism (cateterism, arteriografie) sau unei microembolii – cedează de obicei la antispastice;
- tromboflebită cu coafectare arterială, asociind semne de IPA şi semne de flebită (flegmatia cacrulea dolens).

TRATAMENT

Diagnosticul trebuie să fie prompt, iar tratamentul aplicat precoce.

Arteriografia va fi efectuată ori de cîte ori este posibil (cu condiţia de a nu întîrzia revascularizaţia) deoarece este singura care poate preciza:
- sediul exact al ocluziei;
- starea vaselor colaterale;
- tipul obliterării:
  - stop cupuliform de obicei la bifurcaţii = embolie;
  - stop efilat, neregulat, cu sediu variabil = tromboză.

Scanned with OKEN Scanner

1. TRATAMENTUL MEDICAL

Este recomandat pînă la stabilirea indicaţiei operatorii; dacă tratamentul chirurgical nu este necesar, se va aplica şi în continuare (în funcţie de situaţie).

1.1. Repaus la pat cu ridicarea capătului cefalic al patului cu 15-25 cm; nu se aplică local nici cald (creşte necesarul de O_2) şi nici rece (agravează ischemia); se poate folosi căldură pe abdomen şi pe membrul controlateral.

1.2. Prevenirea şi combaterea şocului

1.2.1. Combaterea durerii

- NORAMINOFENAZONĂ (Algocalmin, Analgin);
- PETHIDINĂ (Mialgin) 1-2 fiole (1 f = 100 mg) s.c., i.m. sau i.v. (diluat);
- MORFINĂ 1-2 fiole (1 f = 20 mg) s.c.

1.2.2. **Combaterea hipotensiunii arteriale** (restabilirea hemodinamicii alterate) – *spasmolitice* care acţionează pe circulaţia colaterală:

- NOVOCAINĂ 1% 20-30 ml + PAPAVERINĂ 80-120 mg + TOLAZOLIN 30-40 mg + XANTINOL-NICOTINAT (Complamin) 1500 mg i.v., în perfuzie;
- INFILTRAŢIA SIMPATICULUI LOMBAR (respectiv a ganglionului stelat).

1.2.3. **Limitarea extinderii trombozei** – *anticoagulante*

- HEPARINĂ 1 mg/kgc în bolus, apoi în perfuzie (preferabil cu seringă automată) sau i.v. la 2-4h (doza = 5 mg/kgc/zi), sub controlul TCA (1,5-2 × N) sau a timpului Howell (2-3 × N); utilitatea constă în prevenirea extinderii trombozei; înlocuirea ulterioară cu ACENOCUMAROL se face la fel ca în tratamentul TVP.

1.2.4. **Revascularizaţia medicamentoasă** – *trombolitice*

Tromboliza intraluminală se realizează prin cateterism arterial (metoda Seldinger), cateterul fiind introdus pînă la contactul cu trombusul; se injectează STREPTOKINAZĂ cîte 5000 UI/minut, avansînd cateterul cu cîte 1 cm după fiecare injectare, pînă la doza totală de 150.000 UI.

N.B. Metoda ar avea eficienţă şi tardiv (pînă la 2 săptămîni!).

Alte maniere de aplicare:

- STREPTOKINAZĂ 25.000-250.000 UI în bolus intraarterial urmat de perfuzie cu 5.000-15.000 UI/h;
- UROKINAZĂ 60.000-120.000 UI în bolus intraarterial + perfuzie cu 120.000 UI/h × 2h şi apoi 60.000 UI/h;
- ACTIVATORUL TISULAR AL PLASMINOGENULUI (tPA), realizat prin recombinare genică, a fost recent introdus şi în tratamentul trombozei arteriale acute.

Indicaţii:

1. trombozele arteriale pe leziuni aterosclerotice sau proteze vasculare;
2. contraindicaţiile tratamentului chirurgical;
3. acces chirurgical imposibil (vase prea mici).

1.2.5. **Angioplastia transluminală percutană** poate fi folosită în combinaţie cu tromboliza intraluminală sau postembolectomie ori posttrombectomie, în special în caz de persistenţă sau recidivă a ischemiei acute.

Endoprotezele vasculare metalice (*stent*) sunt utile în special în cazul vaselor mari.

2. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Bilanţul efectuat distinge 2 situaţii:

1) ischemii necritice, în care viabilitatea membrului ischemiat nu este în joc şi în care se continuă tratamentul medical (heparina constituind medicaţia de bază);
2) ischemii critice, în care conduita chirurgicală este obligatorie, riscul fiind reprezentat de pierderea funcţionalităţii membrului (uneori chiar risc vital).

2.1. Tratamentul de revascularizaţie se recomandă atunci cînd trombolitícul şi heparina administrate precoce nu au produs o ameliorare evidentă; se practică sub control arteriografic.

2.1.1. **Tratamentul emboliilor** (ischemie periferică acută pe arteră sănătoasă) constă în:

- embolectomie pe sondă cu balonaş Fogarty.

2.1.2. **Tratamentul trombozelor** (ischemie periferică acută pe arteră afectată) constă în:

- trombectomie + endarterectomie sau
- pontaj cu grefă de safenă sau cu proteză vasculară de dacron.

2.2. Amputaţia d'emblee este indicată în caz de:

- ischemie critică depăşită (gr. IV), în care suferinţa tisulară avansată face membrul irecuperabil prin tratament conservator;
- membru deja nefuncţional anterior accidentului IPA;
- afecţiune majoră cardiacă, renală sau pulmonară şi la care revascularizaţia prezintă risc vital.

3. TRATAMENTUL PROFILACTIC

- **tratamentul chirurgical al cardiopatiei predispozante** (pentru embolie) sau al **arteriopatiei predispozante** (pentru tromboză);
- **tratamentul profilactic medicamentos anticoagulant şi antiagregant.**

Scanned with OKEN Scanner

27. TROMBOZELE VENOASE PROFUNDE

DEFINIŢIE: ocluzia lumenului venos printr-un trombus asociat cu reacţie inflamatorie a peretelui venos.

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Trei mecanisme au fost incriminate în fiziopatologia TVP (*triada lui Virchow*):

1º alterarea endoteliului venos (ar iniţia procesul de coagulare);

2º diminuarea fluxului sanguin (stază venoasă);

3º hipercoagulabilitatea sanguină (vezi *Embolia pulmonară*).

Situaţii clinice favorizante:

1) alterarea endoteliului venos
- traumatisme accidentale sau operatorii (în special fracturile de bazin şi cele ale membrelor inferioare);
- infecţii sistemice;
- postpartum, postabortum.

2) stază venoasă
- imobilizări prelungite:
  - insuficienţă cardiacă
  - postoperator
  - aparat gipsat
  - paralizii
  - voiaj îndelungat în poziţie aşezat;
- insuficienţă venoasă pe fond varicos;
- obezitate;
- sarcină (în special trimestrul III şi delivrarea).

3) hipercoagulabilitate
- defecte congenitale ale coagulării (deficienţă de plasminogen, t-PA, antitrombină III, proteină C, proteină S) în 15-20% din cazurile de TVP primitivă;
- hemopatii maligne policitemice (policitemia vera, trombocitoză);
- unele medicamente:
  - contraceptive orale
  - diuretice
  - corticoizi;
- deshidratări masive, cu hemoconcentraţie consecutivă.

4) mecanisme complexe
- stări cașectice (hipoproteinemia favorizează tromboza, reducerea masei musculare scade întoarcerea venoasă, iar deshidratarea determină hemoconcentraţie):
  - neoplazii
  - colagenoze (prin anticorpi antifosfolipidici – mecanism neinflamator neclar).

Obstrucţia mecanică a lumenului venos (la care se adaugă şi o obstrucţie funcţională spastică) determină creşterea retrogradă a presiunii venoase şi distensia venei cu incompetenţă valvulară; aceasta anulează protecţia antigravitaţională a fluxului venos centripet, cu inversarea sensului de curgere în unele comunicante şi perforante şi dirijarea fluxului venos profund spre suprafaţă.

Staza venoasă marcată asociată cu reducerea drenajului limfatic favorizează exodul fluidului sanguin spre interstiţiu (edeme), hipoxie tisulară cu desaturarea crescută a Hb (cianoză) şi chiar fenomene asfixice (gangrenă).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

1.1.1. TVP a membrului inferior (peste 90% din cazuri); localizarea predilectă este ileo-femurală:

1.1.1.1. Stadiul preedematos (flebotrombotic)

Semne generale:
- febră sau subfebrilitate (rezistentă la antibiotice şi antipiretice, sensibilă la anticoagulante);
- tahicardie (uneori "puls cățărător" Mahler);

Scanned with OKEN Scanner

- anxietate (posibil prin microembolii cerebrale) – semnul Leger.

Semne locale:

- durere
  a) spontană
     – plasată în lungul pachetului vasculo-nervos, inițial discretă, ca o greutate, apoi de intensitate crescută, uneori ca o crampă, accentuată la mers
     – pe partea internă a plantei
     – la nivelul călcîiului
     – la nivelul zonei de inserție a tendonului lui Achile
  b) provocată la palparea digitală:
     – în regiunea mediană a plantei (pretalonier)
     – la compresia moletului pe membrana interosoasă
  c) accentuată la manevre ca:
     – flexia dorsală a piciorului pe gambă cu genunchiul în flexie – semnul Homans
     – gonflarea manșetei tensiometrului pe gambă sau pe coapsă la 150 mm Hg
     – mers forțat;
- impotență funcțională progresivă;
- circulație venoasă colaterală (vizualizarea unor vene superficiale ce traversează tibia – venele santinelă Pratt);
- hidrofilie tisulară (ștergerea șanțurilor pararotuliene și retromaleolare, cu creșterea circumferinței membrului peste 1,5 cm față de membrul sănătos);
- cordon dureros roșu sau simplă împăstare locală.

1.1.1.2. Stadiul edematos

- durerea se intensifică, asociindu-se cu amorțeala întregului membru (calmată cînd gamba este în semiflexie și rotație externă, piciorul fiind în extensie pe gambă);
- impotență funcțională marcată;
- edem voluminos, inițial sub tensiune, dur, în final moale, lasă godeu;
- piele întinsă, albă, lucioasă (*flegmatia alba dolens*) ± circulație venoasă colaterală; uneori însă pielea este cianotică, prin asocierea spasmului arterial sau prin compresia microcirculației (*flegmatia caerulea dolens*);
- cordon indurat superficial (uneori);
- adenopatie inghinală.

1.1.2. TVP a membrului superior (3-4% din cazuri)

Este rară și survine fie primar (în urma unui efort, de obicei la bărbați în vîrstă de 20-40 de ani), fie secundar unui cateterism, unei fracturi de claviculă sau unei compresiuni prin hematom, tumoră sau adenopatie.

Se manifestă prin edem (cu ștergerea fosei supraclaviculare), stază venoasă, paloarea pielii mîinii.

1.1.3. TVP pelvină

Survine de obicei postpartum, postabortum (propagîndu-se de la sinusurile uterine spre venele uterine care drenează și venele vezicii urinare) sau după operațiile pe micul bazin (după un interval liber postoperator).

Se manifestă prin TRIADA:

1) semne urinare: disurie, polakiurie, incontinență sau retenție de urină; evoluție posibilă spre sindrom nefrotic sau IRA;

2) semne intestinale: dureri anale, tenesme, constipație, edem al mucoasei rectale, fluxiuni hemoroidale;

3) semne uterine: împăstarea fundurilor de sac Douglas;

± *semne genitale externe:* tumefacția scrotului și a penisului, respectiv a labiilor mari;

± *creșterea temperaturii rectale* (mai mare decît temperatura bucală).

1.1.4. TVP a cavei inferioare

Survine rar (fluxul venos fiind rapid la acest nivel), fie ca o **extensie** a unei tromboze ileo-femurale, ovariene, renale sau suprahepatice, fie din cauza unei **compresiuni**. Produce *edeme gigante* (elefantiazis) + *circulație venoasă accentuată în 1/2 inferioară a trunchiului și la rădăcina coapselor.* Extensia suprahepatică produce **sdr. Budd-Chiari** (ascită, icter, hepatosplenomegalie, insuficiență hepatică, hemoragie digestivă superioară prin efracția varicelor esofagiene, dureri abdominale). De asemenea, extensia se poate produce și spre rinichi (infarct renal → IRA), organele genitale interne etc.

1.2. Confirmarea diagnosticului

Semnele clinice nu permit formularea certă a diagnosticului decît în o treime din cazuri (chiar și în TVP a membrului inferior).

1.2.1. Flebografia convențională ascendentă permite vizualizarea cheagului și a obstrucției venoase prin injectarea produsului de contrast în dorsala piciorului sau a mîinii; deși interpretarea poate fi uneori dificilă, rămîne metoda diagnostică de referință.

Dezavantaje:
– invazivă, necesitînd uneori descoperire chirurgicală;
– poate fi dureroasă în momentul injectării;
– poate da reacții alergice (la iod);
– poate favoriza tromboza venoasă (4% din cazuri).

Reprezintă metoda *GOLDEN STANDARD.*

1.2.2. Flebografia prin substracție digitală oferă avantajul utilizării unei cantități mici de substanță de contrast în condițiile unei calități superioare a imaginii; este utilă în special în TVP pelvine.

1.2.3. Flebografia cu plasmină umană (Tc^{99m}) sau fibrinogen radioactiv marcat cu I^{125} (izotopul este incorporabil în trombii în formare) nu este utilă nici în trombozele vechi, nici în TVP a micului bazin, ci mai mult în flebitele superficiale; are avantajul de a fi utilizabilă în caz de intoleranță la substanța de contrast. Valoarea sa este inferioară flebografiei.

1.2.4. Pletismografia prin impedanță este metoda cea mai utilizată în TVP a coapsei (sensibilitate = 95%); înregistrează capacitatea venoasă maximă în aval de trom-

Scanned with OKEN Scanner

bozã şi viteza de golire a membrului după ridicarea obstacolului.

1.2.5. Echografia Doppler sonor detectează TVP ale coapsei (sensibilitate = 90-95%), dar nu întotdeauna şi ale moletului (sensibilitate = 20%); tromboza venelor colaterale şi obstrucţia parţială a lumenului venos determină rezultate fals negative; este mai puţin utilizată astăzi.

1.2.6. Echografia 2D cu compresie – zona hiperechogenă generată de trombusul venos nu se modifică, nu-şi schimbă caracterul nici la compresie şi nici la creşterea sau scăderea presiunii endovenoase în amonte sau în aval de obstacol; are sensibilitate şi specificitate peste 95% în cazul femuralei comune şi a popliteelor, dar nu şi sub acest nivel.

1.2.7. Echo-Doppler color apreciază viteza, amploarea şi sensul fluxului venos cu sensibilitate şi specificitate peste 95%; este utilizabilă inclusiv la membrele bandajate sau cu aparat gipsat.

1.2.8. Echo-2D duplex asociază investigaţia Doppler-color (ax longitudinal) cu cea 2D cu compresie (ax transversal), fiind utilă şi la nivel subpopliteu (sensibilitate 90%, specificitate 99%).

1.2.9. Tomografia computerizată (CT) are avantajul de a putea explora şi TVP abdomino-pelvine şi de a diferenţia o tromboză veche de una nouă.

EŞALONAREA IDEALĂ A INVESTIGAŢIILOR
(pînă se obţine confirmarea diagnosticului)

1* Echografie (2D, Doppler-sonor, Doppler-color, cu compresie, duplex)
2* Pletismografie prin impedanţă
3* Flebografie convenţională sau cu substracţie digitală
4* Flebografie radioizotopică (în caz de alergie la iod)
5* CT

2. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

2.1. Embolia pulmonară – poate fi uneori prima manifestare a TVP; excepţional, în caz de comunicare interatrială sau interventriculară, pot apărea embolii sistemice; riscul emboligen este maxim în perioada de debut.

2.2. Extensia procesului trombotic

2.2.1. Extensia la vena cavă inferioară

- edem lombar, abdominal şi la membrul inferior de partea opusă;
- semne renale asociate: hematurie, proteinurie;
- semne hepatice asociate (cu semnificaţie de gravitate!): hepatomegalie, icter, HTP.

2.2.2. Extensia la membrul inferior opus, deşi frecventă, este de obicei subclinică (doar flebografia o atestă).

2.3. Sindromul posttrombotic

Este o *complicaţie tardivă, sechelară*, consecutivă *obstrucţiei persistente a axului venos profund* şi a *distrugerii valvelor venoase, cu degenerescenţă varicoasă a sistemului venos superficial şi insuficienţa pompei musculo-venoase a gambei.* Insuficienţa venoasă cronică rezultată determină (prin creşterea presiunii capilare hidrostatice şi hiperpermeabilizare hipoxică) edem cronic şi extravazare de proteine, ceea ce conduce la celulită indurativă, ulcer trofic etc.

Aspecte clinice:

2.3.1. Edemul postflebitic

Flebedemul: precoce, moale, supramaleolar, accentuat în ortostatism.
Limfedemul: tardiv, dur (rezultat al organizării fibroase a celulitei).

2.3.2. Tulburările trofice cutanate

Celulita indurativă se produce prin organizarea fibroasă a exsudatului bogat în proteine, cu formarea de plăci dure sau bandă circulară dură, constrictivă, retractată;
Dermatoza: pigmentară ori eczematoasă, pruriginoasă, umedă sau uscată.

2.3.3. Varicele posttrombotice (consecutive distrugerii aparatului valvular).

2.3.4. Ulcerul trofic posttrombotic

2.3.5. Claudicaţia intermitentă venoasă Vaquez (dureri la mers, în molet, de tip claudicativ, dar cu oscilometrie normală, consecutive hipertensiunii venoase din ortostatism).

2.3.6. Alte tulburări (consecutive periflebitei şi reducerii funcţionalităţii membrului):

- redori articulare;
- retracţii musculo-ligamentare;
- atrofii musculare;
- osteoporoză;
- nevralgii, nevrite, parestezii.

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

3.1. Durerea

- mialgii/miozite;
- rupturi musculare;
- hematom subfascial;
- compresiuni venoase;
- ruptură de chist Baker.

3.2. Edemul

- insuficienţă cardiacă;
- limfedem;
- compresiuni extrinseci (prin adenopatii, neoplazii).

3.3. Inflamaţia

- celulite;
- limfangite;
- necroză grasă subcutană.

Scanned with OKEN Scanner

PROFILAXIE

Măsurile profilactice se adresează în primul rînd pacienţilor cu risc: vîrsta > 40 de ani, intervenţii chirurgicale laborioase (cu durata > 1h), obezi, neoplazici, AP tromboflebitice, chirurgie reconstructivă a şoldului şi genunchiului, prostatectomie.

1. COMBATEREA STAZEI VENOASE

- repaus cu picioarele ridicate la 30° (dar nu în hiperextensie);
- mobilizare precoce postoperatorie, postpartum şi post-IMA;
- masaje asociate cu mobilizări pasive, apoi active;
- compresie externă intermitentă şi gradată (benzi elastice sau manşete pneumatice);
- cardiotonice (eficiente la cardiacii decompensaţi).

2. CORECTAREA ALTERĂRILOR BIOLOGICE PREDISPOZANTE

- combaterea anemiei;
- corectarea deshidratărilor, tulburărilor electrolitice, hipoproteinemiei;
- corectarea acidozei (prin dietă hipoproteică + oxigenare).

3. EVITAREA LEZIUNILOR TISULARE ÎNTINSE ŞI A LEZĂRII PEREŢILOR VENOŞI

- intraoperator;
- la perfuzare (prin utilizarea cateterelor de polietilenă).

4. ANTICOAGULANTELE

Sunt recomandate ferm pînă la mobilizarea pacientului:

° **HEPARINA STANDARD (SODICĂ)** – doze mici, antitrombotice, cu efect predominant anti-Xa: 50 mg preoperator (cu 2h înainte), apoi postoperator 50 mg/8h, în cazurile cu risc moderat; *în cazurile cu risc crescut* (chirurgia coapsei/femurului, paralizii, antecedente de TVP sau de embolie pulmonară), doza se ajustează pentru a menţine timpul de coagulare a plasmei recalcifiate sau timpul de tromboplastină activată parţial la valorile de 1,5 × N; **complicaţiile**, deşi rare, pot fi severe (hemoragii retroperitoneale, hematom de perete abdominal);
N.B. Riscul trombocitopenic impune numărătoarea plachetelor înaintea începerii tratamentului, precum şi la 7-10 zile.
Contraindicaţii: intervenţii chirurgicale pe creier şi măduva spinării, ochi (micile hemoragii pot fi catastrofale!).

° **HEPARINELE FRACŢIONATE** (cu Gm joasă) constituie un cert progres:
- eficienţă crescută – activitatea anti-Xa este mult mai puternică decît cea anti-IIa, cu eficienţă antitrombotică practic fără risc hemoragic;
- recidive de 2 ori mai rare, risc de TPV de 3 ori mai mic decît la cei trataţi cu heparină standard;
- administrare în doză fixă pe zi;
- nu necesită control al activităţii anti-Xa (N = 0,2-0,3 U anti-Xa/ml) decît în caz de sîngerări inexplicabile;
- **doza:** ENOXAPARINĂ 20 mg, NADROPARINĂ 100 U anti-Xa/kgc, DALTEPARINĂ 2500 UI;
- efect trombocitopenizant slab.

° **HEPARIN-DIHIDROERGOTAMINĂ** (Embolex) – 50 mg heparină sodică + 0,5 mg ergotamină – s.c. cu 2h preoperator, apoi, postoperator, la 12h × 7 zile; combină efectul antitrombotic cu cel hemostatic vasoconstrictor (*atenţie!* dozele mai mari pot produce necroze sistemice);
contraindicaţii: bolnavi cu fenomene de vasospasm (coronarieni, sdr. Raynaud, intervenţii chirurgicale pe vase).

° **ACENOCUMAROL** (în administrare prelungită) – pentru prevenirea recidivei la pacienţii care au prezentat un episod de TVP sau embolie pulmonară; se introduce la cca 72h postoperator; nu se recomandă preoperator (eficienţă tardivă, manevrabilitate inferioară heparinei).

° **DEXTRAN 40** 5% sau 10% – se recomandă la pacienţii cu risc, la care anticoagulantele sunt contraindicate; intraoperator se administrează 500-1000 ml (în funcţie de durata operaţiei), repetîndu-se perfuzia zilnic timp de 7 zile; *atenţie* la bolnavii cu deficit de pompă (risc de EPA hipovolemic) şi la cei cu risc alergic (şoc anafilactic!).

În caz de AP sau AHC de TVP şi embolie pulmonară, se va cerceta existenţa unei anomalii dobîndite (anticoagulant circulant sugerat de contrastul dintre heparinemia slabă şi TCA alungit, precum şi de contextul de LES sau conectivită), respectiv constituţionale (antitrombina III).

În caz de accident embolic sau flebitic preexistent, sarcina nu se contraindică, dar, din a 16-a săptămînă, se introduce profilaxia cu heparină (antivitaminele K trec bariera feto-placentară); administrarea de contraceptive estroprogestative, precum şi a dispozitivelor intrauterine este însă prohibită!

TRATAMENT

OBIECTIVE:

1) **limitarea extensiei trombozei;**
2) **menţinerea structurii şi funcţiei venelor** (inclusiv a sistemului valvular);
3) **prevenirea emboliilor.**

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

1.1. Repausul la pat în cursul perioadei febrile şi dureroase (cca 10 zile), cu membrul inferior ridicat la 20°,

Scanned with OKEN Scanner

cu sprijinire în călcîi (nu pe molet, pentru a nu-l comprima) şi cu genunchii flectaţi la 20-30° (nu în hiperextensie!).

1.2. Mobilizarea ulterioară cît mai precoce ± mers cu bandaj elastic compresiv pentru a preveni varicele (se aplică de la vîrful degetelor spre genunchi, după ridicrea prealabilă a membrului inferior la verticală pentru a goli venele).

2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

2.1. Reechilibrarea hidroelectrolitică, acido-bazică şi proteică

2.2. Tratamentul anticoagulant

Scop: prevenirea extinderii trombozei şi a accidentelor embolice (riscul de embolie pulmonară la pacienţii cu TVP este de 25-80%, cca 1/5 din cazuri fiind mortale; heparina scade acest risc sub 5% şi accidentele mortale sub 1%).

2.2.1. Heparinele

° **HEPARINĂ STANDARD** 1 mg/kgc i.v., în bolus, urmat de 10-15 mg/h × 24h perfuzie continuă (de preferinţă cu seringă electrică), ajustînd la nevoie doza sub controlul timpului parţial de protrombină (iniţial la 12h, apoi la 24h) şi a numărătorii trombocitelor (o dată la 2 zile); administrarea discontinuă, la 2-3 h, ar produce mai frecvent accidente hemoragice. În afara efectului antitrombotic (împiedică extinderea trombusului), are şi efect antiinflamator benefic. Heparinoterapia se menţine 6-10 zile. *Atenţie!* După cîteva zile, doza trebuie redusă, deoarece tendinţa iniţială la hipercoagulabilitate dispare.

° **HEPARINĂ CALCICĂ** 2.500 U/10 kgc la 12h, s.c. profund, are avantajul unei administrări mai comode la eficienţă comparabilă; controlul timpului de tromboplastină activată parţial (TTAP = 1,5-2 × N) se face la 4-6h după ultima injecţie; se utilizează în special în sarcină – ca tratament de croazieră (în loc de acenocumarol!), după ce, în primele zile, tratamentul de atac se face cu heparină standard – sau în caz de abord venos dificil.

Heparinele cu greutate moleculară joasă, utilizate iniţial doar în profilaxie (activitatea anticoagulantă fiind mai slabă decît cea antitrombotică), sunt considerate astăzi la fel de eficiente ca şi heparinele standard (*v. IMA*):

° **DALTEPARINĂ** (Fragmină) 100 UI/kgc/12h s.c. (controlul eficienţei terapeutice se face la 4h după ultima injecţie; zona terapeutică = 0,5-1 UI/ml).

° **NADROPARINĂ** (Fraxiparină) 0,01 ml/kgc/12h s.c. × 10 zile (1 ml =9500 U anti Xa, 1 mg = 90 U anti Xa); zona terapeutică = 0,2-0,8 U anti-Xa/ml; controlul eficienţei se face la 6h după ultima administrare.

2.2.2. Antivitaminele K

° **ACENOCUMAROL** (Trombostop, Sintrom) – are avantajul administrării în priză unică zilnică şi cel al unei mari stabilităţi a nivelului protrombinemiei. Se începe de obicei în ziua a VI-a cu cca 8 mg/zi (1 tb = 2 mg), cu scădere progresivă pentru a tatona doza de întreţinere.

Trecerea la anticoagulantele orale se face printr-o perioadă de cca 72h de suprapunere cu heparina, datorită duratei lungi de viaţă a factorilor II şi VII (60h şi, respectiv, 45h), fapt mascat de scăderea precoce a factorului VII, cu prelungirea înşelătoare a timpului Quick. Există tendinţa actuală de a evita administrarea unei doze-şarjă iniţiale (risc de hemoragie prin scăderea bruscă a factorului VII sau de hipercoagulabilitate cu necroză cutanată prin defect de proteină C). Primul control se face a doua zi după oprirea heparinei, ajustînd doza zilnică pentru a menţine IQ = 25-35% (TP = 1,5 × N). Durata totală a tratamentului anticoagulant este de 4 luni, dar se poate prelungi pînă la 6-12 luni în caz de embolie pulmonară sau tendinţă la recidivă. Controlul IQ se face săptămînal în prima lună şi bilunar ulterior.

POTENŢARE	INHIBIŢIE
aspirină	barbiturice
salicilaţi	rifampicină
fenilbutazonă	estroprogestative
amidopirină	metformin
	tolbutamidă
	clorpropramidă
	clofibrat
	acid thienilic
	cotrimoxazol
	metronidazol
	colestiramină

Tabelul 27.1
Interacţiuni medicamentoase ale antivitaminelor K

Anticoagulantele orale sunt contraindicate în cursul sarcinii deoarece trec bariera feto-placentară, predispunînd la embriopatii (în cursul trim. I) şi accidente hemoragice fetale (în cursul trim. III) şi, de asemenea, în cursul alăptării (trec în lapte); în aceste situaţii este indicată doar Heparina standard sau fracţionată.

2.3. Tratamentul trombolitic

Scop: liza cheagului, cu restaurarea unei circulaţii normale şi prevenirea lezării valvelor (deci a sindromului postflebitic).

Rezultate: recanalizarea completă (atestată flebografic) se obţine în 40-50% din cazuri în caz de tromboliză urmată de anticoagulante (doar în 5% din cazuri în absenţa tromboliticelor).

Condiţii prealabile:

- TVP situată deasupra genunchiului (femurală sau iliacă), atestată flebografic (flebita crurală produce rareori sindrom postflebitic);
- debut sub 7 zile;
- vîrstă sub 70 de ani;
- absenţa unui tratament chirurgical în perspectivă.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii:

a) risc hemoragic:

- hemoragii recente (sub 6 luni);
- AVC recent (sub 2 luni);
- examen invaziv sau intervenţii chirurgicale recente (sub 10 zile);
- ulcer activ, rectocolită ulcerohemoragică, boală Crohn, varice esofagiene;
- anevrisme sau malformaţii vasculare cerebrale;
- anevrism disecant de aortă;
- tumoră malignă extinsă, cu metastaze;
- endocardită bacteriană;
- tumori cu risc de sîngerare;
- caverne TBC;
- vasculite generalizate;
- sarcină;
- postpartum (sub 10 zile);
- HTA peste 160/100 mm Hg, cu leziuni viscerale;
- diateze hemoragice cu trombocite sub 80.000/mm^3.

b) risc alergic (numai pentru streptokinază):

- accident alergic recent (sub 6 luni);
- alergie atestată anterior la streptokinază.

Protocol de administrare:

° **STREPTOKINAZĂ** 250.000 UI, diluată în 250 ml glucoză 5% i.v. în 30', apoi 100.000 UI/h în perfuzie continuă × 3-5 zile (efectul este vizibil la mx. 3 zile).

° **UROKINAZĂ** (6.000 UI/kgc în 15' i.v., în bolus, urmat de perfuzie cu 4.000 UI/kgc/h × 6-7 zile) este rezervată cazurilor de rezistenţă, alergie sau tratament anterior (în ultimele 6 luni) cu streptokinază; nu este alergogenă.

° **ALTEPLAZĂ** (rtPA) 1 mg/kgc în 3-4h (mx. 100 mg/zi: 60 mg în prima oră, 20 mg în ora a II-a, apoi 5 mg/h – vezi şi modul de utilizare în IMA).

° **APSAC** (complexul activator plasminogen-streptokinază-anisolat) 30 mg în 2-5' (administrare unică/zi) – prezintă acelaşi risc alergogen ca şi streptokinaza, avînd specificitate superioară pentru fibrină şi eficienţă atît precoce (ca tPA), cît şi tardivă, împiedicînd reocluzia (ca SK).

Precauţii:

- teste prealabile administrării:
  - hemogramă (inclusiv trombocitele)
  - timp de trombină (TT)
  - fibrinogenemie
  - indice Quick
  - grup sanguin;
- test de toleranţă la streptokinază (= numărul de UI necesare pentru a liza în 10' un cheag obţinut din 1 ml de sînge de la bolnav); dacă acesta este peste 200 UI, se va apela la alt trombolitic;
- HHC 100 mg/zi i.v. (antialergic);
- monitorizare clinică: FV, TA, t°, urină (hematurie?);
- monitorizare biologică: hemogramă, TT (menţinut la valori de 3 × N), fibrinemie (martor al activităţii fibrinolitice, optim sub 1 g/l) sau PDF la fiecare 12h;
- asocierea heparinei de la început este recomandabilă dacă fibrinemia este peste 1,5 g/l, în perfuzie de 5 mg/kgc/h, sub controlul coagulabilităţii, timp de 10 zile, continuînd apoi cu anticoagulante orale timp de 3 luni;
- flebografia de control este obligatorie la 3-4h după încetarea tratamentului.

Dacă după 4h de administrare a streptokinazei, TT nu s-a alungit semnificativ, se renunţă (rezistenţă prin Ac).

În lipsa eficienţei la 24h, se stopează tromboliticul, continuînd numai cu heparinoterapie.

2.4. Tratamentul adjuvant

- DEXTRAN 40 în perfuzie i.v. ar preveni propagarea trombozării prin căptuşirea endoteliului şi a plachetelor cu un strat izolator cu efect anti-sludge (inhibarea formării de microtrombi la nivelul microcirculaţiei).
- **Tratament antiinflamator pe cale generală:**
  ° FENILBUTAZONĂ 200 mg × 3/zi × 3 zile (1 tb = 200 mg), reducînd apoi la 400 mg/zi × 3 zile, şi încă 200 mg/zi × 4 zile; contraindicaţii: *v. Pleurezia TBC.*
- **Tratament local:**
  – comprese cu soluţie de subacetat de plumb (1 tb Burow solvită în 100 ml H_2O);
  – unguente cu fenilbutazonă, hidrocortizon acetat, heparină, hialuronidază;
  – infiltraţii cu novocaină (în caz de spasm arteriolar asociat).

3. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

3.1. Trombectomia (după flebografie prealabilă în primele 24-48h, înainte ca cheagul să devină aderent) se realizează folosind sonda cu balonaş Fogarty, care extrage cheagul prin sucţiune.

Indicaţii obligatorii:

1) flegmatia caerulea dolens (risc de gangrenă);
2) TVP ileo-cavă sau ileo-femurală cu risc de embolie pulmonară masivă.

Prevenirea recidivei:

1. tratament anticoagulant asociat;
2. eventual, crearea unei fistule arterio-venoase temporare (fluxul arterial rapid împiedică trombozarea).

3.2. Ligatura venei femurale superficiale este indicată în caz de embolii cu punct de plecare în molet.

3.3. Controlul fluxului VCI (vezi tratamentul chirurgical al emboliei pulmonare).

4. TRATAMENTUL SINDROMULUI POST-TROMBOTIC

- evitarea eforturilor fizice mari şi a ortostatismului prelungit, poziţia aşezat pe scaun cu picioarele atîrnate, utilizarea de jartiere sau ciorapi strangulanţi;

Scanned with OKEN Scanner

- perioade de odihnă prelungite cu membrul inferior ridicat ("à l'americaine") cîte mn. 20' × 3-4 ori/zi;
- drenaj postural antigravitațional nocturn cu coapsele flectate pe abdomen la 30° și ușoară flexie a gambei;
- compresiune externă:

  Indicații:
  - edem
  - reflux gambier prin perforante (atestat Doppler)
  - ulcerații

  În cazurile ușoare (edem) se folosesc ciorapi elastici gambieri.

  În cazurile medii și severe (tulburări trofice) se folosesc:

  ➲ ciorapi antigravitaționali inextensibili sau puțin extensibili (cauciucați) sau benzi elastice aplicate dimineața înainte de coborîrea din pat, de la rădăcina degetelor în sus (pînă la genunchi), protejînd zonele de presiune maximă cu burete în caz de tulburări trofice;

  ➲ manșete pneumatice cu presiune reglabilă (aplicate intermitent), recomandabile în cazurile refractare (edem + ulcer varicos), în timpul repausului la pat, pînă la cicatrizare.
- gimnastică medicală + masaje + băi carbo-gazoase;
- injecții sclerozante ale varicelor cu:
  - ° SALICILAT DE SODIU
  - ° MORUAT DE SODIU
  - ° DEVARICID (dodecanol + tetradecanol de polietoxilat);
- cură chirurgicală a varicelor (safenectomie, eventual prin stripping);
- ameliorarea microcirculației prin medicație cu efect trofic capilar, vasodilatator și de creștere a elasticității eritrocitare:
  - ° Vitamina C + P
  - ° DOBESILAT DE CALCIU (Doxium) etc.;
- trofice venoase preparate din extracte de castane sălbatice (Vasokastan, Essaven, Venoruton) sau de *hammamelis virginica* (Glyvenol, Variterp), cu eficiență discutabilă;
- tratamentul celulitei cu antibiotice, antiinflamatoare (Fenilbutazonă), comprese cu acid boric sau mușețel;
- tratamentul ulcerului trofic gambier prin spălare zilnică cu NaCl 9‰, toaletă chirurgicală (în caz de ulcere anfractuoase) cu unguente sau spray-uri cu antibiotice, hidrocortizon, alfa-chimiotripsină, heparinoizi, hialuronidază + auto-grefe de piele (în ultimă instanță);
- tratamentul chirurgical reconstructiv (reconstrucții de valvule, autogrefe, proteze vasculare, pontaje) este utilizat încă excepțional.

Scanned with OKEN Scanner

28. REFLUXUL GASTROESOFAGIAN ESOFAGITA DE REFLUX

DEFINIŢIE: boala de reflux gastroesofagiană (RGE) constituie o entitate clinică independentă cauzată de mecanisme complexe de perturbare a motilităţii tractului digestiv superior, esofagita de reflux (ER) reprezentînd consecinţa acesteia.

Conţinutul gastric refluat în esofag are de obicei pH acid şi este constituit din HCl, pepsină, săruri biliare şi enzime pancreatice; rareori, acest conţinut poate avea pH neutru sau alcalin (anemie Biermer, gastrectomii) prin lipsa acidului clorhidric.

IMPORTANŢĂ EPIDEMIOLOGICĂ:

- RGE este o afecţiune extrem de frecventă în America de Nord şi Europa de Vest, incidenţa fiind în creştere.
- Prevalenţa este estimată la 10% din populaţia generală.
- Incidenţa bolii necomplicate ar varia între 5% în ţările scandinave şi 27% în Franţa (80% la gravide!), iar ER ar surveni, în medie, la 11-12% din populaţia generală.
- Incidenţa anuală a bolii de reflux ar fi de 1,2%, iar a ER de 0,8% (Petersen, 1995; Locke et al., 1997).
- Consecinţele clinice variază de la durere retrosternală la stenoze esofagiene şi cancer esofagian; unele cazuri cu esofagită de reflux rămîn clinic asimptomatice.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

RGE se poate manifesta polimorf, cu acuze digestive şi extradigestive, de intensitate uşoară, medie sau severă, permanente sau intermitente:

1.1.1. Manifestările digestive

- **arsură retrosternală (pirozis)** postprandială, mai accentuată la ingestia de alcool şi alimente fierbinţi şi favorizată de clinostatism;
- **regurgitaţii** (de obicei acide);
- **odinofagie** (durere la deglutiţie) – indică o esofagită severă;
- **disfagia** se întîlneşte rar, favorizată de alte tulburări de motilitate asociate (disfagie intermitentă, prin spasm) sau marcînd apariţia unor complicaţii severe (stenoză cicatriceală sau neoplasm (disfagie permanentă).

1.1.2. Manifestările respiratorii

Survin de obicei după aspirarea de material refluat în faringe şi căile aeriene, ceea ce declanşează, fie direct, fie pe cale vagală:

- **dispnee expiratorie** (bronhiolospasm) – 70% dintre astmatici ar avea RGE asimptomatic!
- **tuse nocturnă** (confundabilă cu tusea de decubit din insuficienţa cardiacă stîngă);
- **disfonie** (voce răguşită matinal datorită inflamaţiei corzilor vocale).

1.1.3. Manifestările cardiace – **dureri precordiale** (angina-like) noncardiace, explicabile fie prin stimularea receptorilor durerii de către HCl, fie prin aciditatea generatoare de esofagospasm.

1.2. Confirmarea diagnosticului

1.2.1. Endoscopia digestivă superioară (EDS) constituie explorarea cu valoarea practică cea mai mare deoarece:

- apreciază severitatea leziunilor;
- decelează prezenţa complicaţiilor mecanice (stenoze) sau displazice;
- este utilizată pentru *clasificarea endoscopică* (*Tabelul 28.1.* şi *Tabelul 28.2.*) a stadiului/gradului de esofagită;
- permite biopsierea şi examenul histopatologic (20% din cazurile de RGE nu sunt însoţite de inflamaţia mucoasei esofagiene = esofagită grad 0).

Scanned with OKEN Scanner

CLASIFICAREA ENDOSCOPICĂ SAVARY MILLER, 1977	
Stadiul I	eroziune liniară, solitară, situată pe un singur pliu al mucoasei
Stadiul II	eroziuni multiple, pe mai multe pliuri, cu exsudate şi tendinţă la confluare (dar fără a ocupa întrega circumferinţă a esofagului)
Stadiul III	eroziuni sau/şi ulceraţii acoperite de exsudat cu extindere circumferenţială
Stadiul IV	ulceraţii adînci, cu caracter stenozant

Tabelul 28.1

CLASIFICAREA ENDOSCOPICĂ LOS ANGELES, 1994	
GRAD A	una sau mai multe pierderi de substanţă sub 5 mm
GRAD B	prezenţa a cel puţin o pierdere de substanţă întinsă pe mai mult de 5 mm, dar fără tendinţă la confluenţă
GRAD C	prezenţa a cel puţin o pierdere de substanţă confluentă, dar necircumferenţială
GRAD D	pierdere de substanţă circumferenţială

Tabelul 28.2

1.2.2. **Radioscopia** oferă date în special în cazurile avansate, complicate cu stenoză esofagiană; poate evidenţia tulburări motorii (contracţii terţiare), pliuri sinuoase întrerupte, spiculi marginali.

1.2.3. **PH-metria esofagiană** permite, folosind un electrod plasat la 5 cm deasupra joncţiunii eso-gastrice, înregistrarea timp de 24h a orarului şi severităţii episoadelor de reflux.

1.2.4. **Testul Bernstein**, constînd în reproducerea simptomelor prin administrarea de HCl N/10, pe cateter, la 10 cm deasupra sfincterului esofagian inferior (SEI), permite, ca şi pH-metria esofagiană, diferenţierea între angina pectorală şi durerea precordială angina-like (heartburn) din RGE.

1.2.5. **Scintigrafia** cu Tc^{99m} (sulfură coloidală) permite cuantificarea refluxului şi aprecierea clearance-ului esofagian, a tranzitului şi golirii gastrice.

1.2.6. **Manometria esofagiană** apreciază presiunea la nivelul SEI, valorile joase permiţînd refluxul (presiunea normală nu-l exclude însă!), fiind esenţială în vederea corecţiei chirurgicale; pune în evidenţă tulburările motorii asociate, permite evaluarea presiunii bazale a SEI şi a corpului gastric, precum şi relaxarea, contracţia şi peristaltica înainte şi după ingestia de lichid.

2. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

2.1. Stenoza esofagiană benignă survine în cca 12% din cazurile cu anamneză sugestivă pentru RGE vechi; simptomul cardinal este disfagia, iar evoluţia este spre denutriţie.

2.2. Hemoragia digestivă superioară survine mai frecvent în esofagita de reflux şi în sindromul Barrett, de obicei fiind vorba de pierderi cronice de sînge, reduse cantitativ, relevate prin anemie feriprivă.

2.3. Perforaţia este de asemenea rară, apărînd în caz de esofag Barrett sau sindrom Zollinger-Ellison.

2.4. Esofagul Barrett constă în înlocuirea epiteliului plat scuamos prin metaplazie cu epiteliu columnar (cilindric) în procesul de regenerare celulară post-agresiune prin RGE şi reprezintă o complicaţie severă, constituind o stare precanceroasă (potenţial de malignizare = 30-40%).

2.5. Cancerul esofagian. Esofagita de reflux şi metaplazia Barrett constituie factori de risc pentru malignizare.

N.B. Complicaţiile majore pot apărea şi la pacienţii asimptomatici!

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Se face cu alte afecţiuni esofagiene, precum şi cu afecţiuni extraesofagiene.

3.1. Afecţiuni esofagiene

3.1.1. **Esofagitele de altă etiologie** (postcaustică, postradică etc.) – în care anamneza şi EDS sunt definitorii.

3.1.2. **Neoplasmul esofagian** – EDS cu biopsie şi examen histopatologic sunt obligatorii.

3.1.3. **Achalazia cardiei** impune examen radiologic, endoscopic şi manometric care relevă:

- presiune ridicată a SEI şi lipsă de relaxare a acestuia;
- înlocuirea contracţiilor primare cu contracţii terţiare, aperistaltice.

3.1.4. **Spasmul difuz esofagian** necesită de asemenea examinare radiologică, endoscopică şi endomanometrică.

3.1.5. **Tulburările de motilitate secundare afecţiunilor sistemice** (diabet zaharat, sclerodermie etc.).

3.2. Afecţiuni extraesofagiene

3.2.1. **Angina pectorală** se diferenţiază prin pH-metrie pe 24h şi test Bernstein, dar poate fi intricată cu RGE (*atenţie:* ambele afecţiuni pot fi influenţate de nitraţi şi de dihidropiridine!).

3.2.2. **Astmul bronşic** se poate intrica de asemenea cu RGE (anamneza şi pH-metria tranşînd diagnosticul).

3.2.3. **Sindroamele algo-dispeptice ale abdomenului superior:** pancreatitele, ulcerul gastric sau duodenal etc.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

OBIECTIVE:

1) prevenirea şi reducerea refluxului;
2) protecţia mucoasei esofagiene prin scăderea cantităţii şi reducerea activităţii sucului gastric;
3) îndepărtarea cauzei;
4) dilatarea eventualei stenoze esofagiene.

Măsurile care urmăresc aceste obiective vor contribui la remiterea simptomatologiei, vindecarea esofagitei şi prevenirea recidivei.

1. REGIMUL IGIENO-DIETETIC

Se impune schimbarea obiceiurilor şi comportamentului zilnic:

- alimentaţie cu orar regulat, fracţionată în prînzuri reduse cantitativ şi multiple (5-6/zi);
- evitarea consumului în cantităţi mari de alimente iritante pentru mucoasa esofagiană prin contact direct sau prin reducerea presiunii SEI: alcool, ciocolată, cafea, ceai negru, grăsimi animale, tomate, citrice, aluaturi dospite cu drojdie, arahide, dulciuri concentrate;
- evitarea alimentelor fierbinţi sau foarte reci;
- evitarea decubitului postprandial (ultima masă cu mn. 1h înainte de culcare);
- somn cu căpătîiul ridicat (trunchiul la 15° faţă de orizontală) prin folosirea de perne groase sau supraînălţarea picioarelor patului, eventual poziţie semişezîndă în timpul somnului; aceste măsuri sunt menite împiedicării gravitaţionale a refluxului;
- reducerea presiunii intraabdominale prin:
  - renunţarea la corset, brîuri, curele strînse, folosirea de îmbrăcăminte lejeră
  - regim hipocaloric pentru slăbire în cazul pacienţilor supraponderali
  - combaterea constipaţiei şi a balonărilor
  - evitarea poziţiei de anteflexie
  - combaterea tusei;
- evitarea consumului de medicamente iritante (AINS) sau care scad presiunea SEI (calcium-blocante, estroprogestative, aminofilină, anticolinergice, neuroleptice).

2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

2.1. Alcalinele sunt consumate (în special cele pe bază de Al sau Mg) de pacienţi predominant pentru pirozis (în SUA: 50% dintre adulţi ar consuma alcaline sporadic, iar 25% bilunar).

Mecanism de acţiune: neutralizează aciditatea gastrică (deci şi a alimentelor şi lichidelor refluate) şi cresc tonusul şi presiunea SEI prin creşterea reflexă a gastrinemiei, fără a influenţa însă vindecarea histologică; asocierea cu alginaţii le conferă şi un efect citoprotector.

Mod de administrare: durata de acţiune fiind de cca 60', se recomandă administrarea în 5-6 prize zilnice, la 1h postprandial.

2.2. Antagoniştii receptorilor histaminergici H_2

Se administrează timp de 6-8 săptămîni:

° CIMETIDINĂ 400 mg × 4/zi sau 800 mg × 2/zi
° RANITIDINĂ 150 mg × 2/zi
° FAMOTIDINĂ 20 mg × 2/zi
° NIZATIDINĂ 150 mg × 2/zi

N.B. Administrarea corectă în 2 prize zilnice (şi *nu* în priză unică seara la culcare, ca în ulcer) determină ameliorare clinică, pînă la remisiunea totală a simptomelor, accelerînd vindecarea histologică a esofagitei de reflux.

În caz de eşec, în ciuda administrării corecte, se recurge la inhibitori ai pompei protonice.

2.3. Inhibitorii pompei protonice

° OMEPRAZOL 20 mg × 2/zi × 6-8 săptămîni – este folosit cu precădere în formele severe, rezistente, de esofagită de reflux, avînd un efect antisecretor extrem de puternic; administrarea în cure prelungite (> 6 luni) ar determina hipergastrinemie şi risc de tumori gastrice carcinoide;
° LANSOPRAZOL;
° PANTOPRAZOL;
° RABEPRAZOL.

2.4. Medicaţia prokinetică determină:

- accelerarea golirii gastrice;
- creşterea presiunii SEI;
- creşterea clearance-ului esofagian.

° METOCLOPRAMIDA (Reglan, Primperan) 1 tb = 10 mg × 3/zi (cu 30' înainte de fiecare prînz) are o utilizare limitată de efectele secundare de tip extrapiramidal şi psihotrop, mai frecvente la vîrstnici;
° DOMPERIDON (Motilium) se administrează similar metoclopramidei (1 tb = 10 mg), cu efecte secundare mult reduse; ambele ameliorează acuzele subiective, dar nu influenţează aspectul endoscopic şi histopatologic;
° CISAPRIDA (Prepulsis, Coordinax) 1 tb = 10 mg (administrare similară) ar ameliora nu numai simptomatologia, ci şi aspectul endoscopic şi histopatologic, ceea ce o recomandă ca tratament unic în formele uşoare şi medii; efectele secundare sunt minore: cefalee, diaree.

2.5. Medicaţia de protecţie a mucoasei

° SUCRALFAT (Venter, Ulcar) 1 tb = 1000 mg × 4/zi (mestecate cu 30' înainte de fiecare prînz) – este indicat în esofagitele gr. III;

N.B. a) medicaţia anticolinergică este contraindicată deoarece scade presiunea SEI şi întîrzie evacuarea gastrică;

b) terapia de întreţinere cu inhibitori H_2 scade notabil incidenţa remisiunilor (1/3 dintre pacienţi au tendinţă de recădere la mai puţin de 6 luni de la stoparea tratamentului).

Scanned with OKEN Scanner

3. TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Anemia feriprivă (posthemoragică cronică) necesită terapie marţială şi acid folic.

3.2. Stenozele esofagiene beneficiază de:

- **dilatare endoscopică** – şedinţe succesive, la interval de 1-2 săptămîni, cu *dilatatoare Savary* cu diametre progresive (5 → 15 mm); dilatarea favorizează refluxul, de aceea trebuie asociat tratament medicamentos;
- **rezecţia stenozei, corecţia herniei şi construirea unui dispozitiv antireflux** (prin fixarea cardiei la cîţiva centimetri supradiafragmatic şi confecţionarea unei valve antireflux = *fundaplicatura Nissen-Belsey*);
- **chirurgie laparoscopică antireflux.**

3.3. Esofagul Barrett impune:

- tratament medicamentos intens;
- biopsii endoscopice periodice (risc de malignizare);
- chirurgie antireflux (la nevoie).

Indicaţiile tratamentului chirurgical

- simptomatologie rebelă în ciuda tratamentului corect;
- complianţă scăzută a pacientului la tratamentul de lungă durată;
- recăderi frecvente;
- stenoze esofagiene strînse;
- esofag Barrett cu leziuni displazice severe;
- complicaţii pulmonare severe (bronhopneumonii de aspiraţie cu suprainfecţie, astm bronşic cu crize permanente).

4. TRATAMENTUL ESOFAGITEI ALCALINE

Esofagita alcalină se întîlneşte mai rar decît cea peptică şi survine de obicei la pacienţii gastrectomizaţi şi în atrofia gastrică din anemia Biermer.

Măsuri:

- regimul igieno-dietetic este similar celui din esofagita peptică;
- nu se administrează inhibitori ai secreţiei gastrice;
- COLESTIRAMINA (Questran) 4 g × 5-6/zi se recomandă în scop chelator.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

29. ULCERUL GASTRIC ŞI DUODENAL

DEFINIŢIE: ulceraţie cronică profundă (ce depăşeşte muscularis mucosae) localizată la nivelul mucoasei gastrice sau duodenale, provocată prin digestia clorhidropeptică a mucoasei.

IMPORTANŢĂ:

- prevalenţă = cca 10% din populaţia Americii de Nord şi a Europei suferă de ulcer în cursul vieţii (500.000 de cazuri noi/an şi 4.000.000 de recidive/an în SUA), cu raport UD/UG = 4/1 (în Japonia UG = 55% dintre ulcere);
- predominanţă pe sexe: B/F = 1,5UG şi 2,2UD;
- vîrsta predilectă: 30-40 de ani pentru UD şi 40-60 de ani pentru UG.

  N.B. În ultimele două decenii, morbiditatea a scăzut la 50% în SUA; cauze:
  - reducerea fumatului;
  - creşterea consumului de grăsimi nesaturate (sursă de acid arahidonic → sinteză de prostaglandine);
  - apariţia unor principii terapeutice eficiente:
    - ➢ inhibitorii H_2
    - ➢ inhibitorii pompei de protoni
    - ➢ tratamentul antiinfecţios pentru H. pylori.

RAPEL PATOGENIC

Apariţia ulcerului este unanim apreciată drept consecinţa unui *dezechilibru între factorii agresivi şi factorii defensivi ai mucoasei.* Ulcerul duodenal ar fi consecinţa unei exacerbări a factorilor agresivi, iar ulcerul gastric ar surveni în special prin deficienţa factorilor defensivi.

Factorii de apărare (formează bariera mucoasei)

◊ mucusul;
◊ prostaglandinele (PGE_2, PGI_2);
◊ bicarbonaţii;
◊ fosfolipidele (surfactantul);
◊ suprafaţa celulelor epiteliale;
◊ microcirculaţia intactă.

Prostaglandinele sunt sintetizate din acizi graşi esenţiali de origine alimentară (în special acid linoleic şi arahidonic); în doze mici stimulează secreţia de mucus şi bicarbonaţi (efect citoprotector), iar în doze mai mari inhibă şi secreţia de acid şi gastrină; în plus, ameliorează microcirculaţia.

Factorii agresivi

a) Endogeni

❖ acidul clorhidric ("no ulcer without acid" – Schwartz, 1910), nivelul depinzînd de masa celulelor parietale;
❖ pepsina;
❖ întîrzierea golirii gastrice (contactul mecanic al alimentelor cu mucoasa stimulează secreţia clorhidropeptică);
❖ refluxul conţinutului duodenal prin sfincter piloric incompetent (acizii biliari şi lizolecitina afectează integritatea celulelor epiteliale).

b) Exogeni

❖ alcoolul (reduce microcirculaţia şi nivelul leucotrienelor);
❖ fumatul (creşte secreţia acidă nocturnă);
❖ antiinflamatoarele nesteroidiene (inhibă secreţia de PG);
❖ corticoterapia.

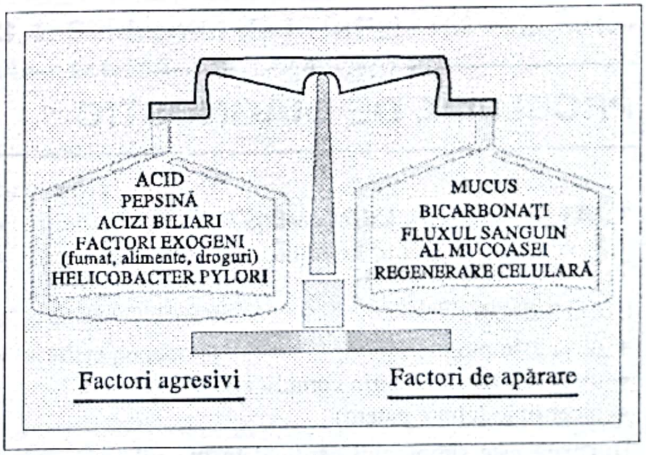


Figura 29.1
Echilibrul dintre factorii agresivi si cei de apărare ai mucoasei gastrice în boala ulceroasă

Factorii genetici

Riscul de a dezvolta boala ulceroasă este de 2,5 ori mai mare la rudele ulcerosilor şi este semnificativ crescut la persoanele cu grup sanguin 0 şi nonsecretori, precum şi la grupele HLA-B5 şi B12.

Nivelul pepsinogenului-I seric este frecvent crescut la rudele bolnavilor cu ulcer duodenal, putînd constitui un marker pentru identificarea persoanelor cu risc genetic.

Rolul infecţiei cu Helicobacter pylori

Descris în 1983, *H. pylori* este o bacterie Gram (–) spiralată, multiflagelată, ubiquitară (se găseşte adesea în sursele de apă). Infecţia afectează şi populaţia normală (10% sub vîrsta de 30 de ani în SUA, crescînd apoi la peste 40% după vîrsta 40 de ani; în ţările subdezvoltate: 80% dintre tineri sunt infectaţi), fiind depistată cu predilecţie la bolnavii cu ulcer duodenal (90-95% din cazuri) sau ulcer gastric (60-70% din cazuri).

În mod normal, Helicobacter pylori colonizează gelul care acoperă celulele epiteliale, ataşîndu-se acestora fără a invada ţesuturile, iar patologic induce o reacţie inflamatorie cu PMN (gastrită), cu alterarea mucusului supraiacent (căruia îi creşte permeabilitatea), permiţînd acţiunea clorhidropeptică. Bacteria este protejată faţă de HCl prin poziţia sa (acţiune protectoare a mucusului) şi prin secreţia de uree cu producere de NH_3 (alcalinizînd mediul). Efectele sale nocive (metaplazia gastrică a mucoasei duodenale şi favorizarea dezvoltării gastritei cronice) sunt legate de echipamentul enzimatic bogat care îi conferă patogenitatea:

- *ureaza* → toxic celular care alterează proprietăţile protectoare ale mucusului;
- *mucinazele* şi *peptidazele* → depolimerizează glicoproteinele mucusului, alterîndu-i calităţile;
- *fosfolipaza* → acţionează asupra fosfolipidelor membranei celulelor epiteliale, producînd liză celulară, precum şi asupra lecitinei refluate din duoden.

Considerat iniţial un germene oportunist, rolul patogenic al Helicobacter pylori pare incontestabil astăzi, proba terapeutică (asocierea de antibiotice) întărind această convingere.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

Există 3 situaţii:

- ulcer asimptomatic;
- ulcer relevat direct prin complicaţii;
- ulcer tipic (clinic patent).

Durerea este simptomul cardinal în ulcerul tipic, avînd trei trăsături: ritmicitate, periodicitate şi cronicitate; caracteristici:

- intensitate variabilă (de la arsură la torsiune);
- localizată epigastric cu precizie de către pacient (cu două degete, nu cu toată palma);
- ritmată de alimentaţie:
  - de tip precoce (la 30-60' postprandial) în ulcerul gastric (cu atît mai precoce, cu cît ulcerul este localizat mai aproape de cardia)
  - de tip tardiv (la 2-3h postprandial) sau de tip hipertardiv (la 3-4h postprandial) în ulcerul duodenal; în această situaţie îmbracă aspect de "foame dureroasă" şi apare de obicei şi nocturn, la orele 0-3 a.m.;
- caracter sezonier, crizele apărînd în special primăvara şi toamna, cu o durată de 2-4 săptămîni;
- calmată de alcaline şi unele alimente (în special laptele), dacă ulcerul nu este complicat prin penetraţie sau perforaţie.

Alte simptome: pirozis (explicabil prin reflux gastroesofagian asociat sau prin sindrom de insuficienţă evacuatorie gastrică), eructaţii, greaţă, constipaţie (determinate de hipervagotonie), eventual vărsături (în caz de spasm sau stenoză pilorică) care calmează durerea, de aceea sunt uneori provocate voluntar de către bolnav; apetitul este de obicei păstrat sau chiar crescut.

1.2. Confirmarea diagnosticului

1.2.1. Examenul radiologic baritat

Semnul direct, esenţial, este ***nişa***, cu pliuri convergente.

Semnele indirecte:

a) în ulcerul gastric:
- incizură pe marea curbură ("Zeigerfinger")
- hipersecreţie gastrică
- spasm piloric;

b) în ulcerul duodenal:
- hipersecreţie gastrică
- deformare bulbară ("în trifoi", "în ciocan") – prezentă în ulcerul cronic.

1.2.2. Endoscopia digestivă superioară

Indicaţii:

- ulcer gastric (impune obligatoriu biopsie pentru confirmarea benignităţii);
- tablou clinic sugestiv pentru ulcer duodenal, dar aspect radiologic normal;
- identificarea sau excluderea ulcerului drept cauză de hemoragie.

Performanţe:

- confirmarea suspiciunii clinice;
- permite prelevarea de material bioptic pentru examenul histopatologic;
- identifică sursa de eventuală sîngerare şi permite metode hemostatice locale – injectare de substanţe vasoconstrictoare (adrenalină, alcool absolut).

1.2.3. Studiul secreţiei gastrice acide

Indicaţii limitate:

- ulcere refractare;
- sindrom Zollinger-Ellison.

Scanned with OKEN Scanner

1.2.4. Afirmarea infecţiei cu Helicobacter pylori

- *testul respirator cu uree* marcată cu C^{13} sau C^{14} administrată per os se bazează pe acţiunea ureazei produse de H. pylori (identificarea $^{13/14}CO_2$ în aerul expirat);
- *examenul bacteriologic:*
  - direct – al fragmentului bioptic prelevat (CLO test)
  - însămînţare pe medii de culturi;
- *examenul imunologic* (ELISA).

2. DIAGNOSTICUL TOPOGRAFIC

2.1. Prezumţia clinică

- **ulcerul cardial** – dureri postprandiale precoce şi simptome esofagiene asociate;
- **ulcerul piloric şi juxtapiloric** – dureri asemănătoare ulcerului duodenal (postprandiale tardive), dar vărsăturile sunt mai frecvente din cauza spasmului piloric;
- **ulcerul postbulbar** – dureri cu iradiere în spate şi care cedează greu la alcaline; se complică frecvent cu hemoragie.

2.2. Confirmarea imagistică (radiologică sau endoscopică) este tranşantă pentru precizarea topografiei.

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Hemoragia digestivă superioară

Este o complicaţie frecventă (în special în ulcerul gastric şi în cel postbulbar), exteriorizată prin *hematemeză* sau/şi *melenă*; creşte considerabil riscul de deces mai ales la categoriile cu risc (vîrstnici, patologie asociată), inclusiv prin eventuala necesitate a intervenţiei chirurgicale de urgenţă.

Obiectivele evaluării:

1. *stabilirea sediului sîngerării şi a tipului* (activă sau recentă – oprită);
2. *stabilirea gravităţii:*

Criteriile de gravitate Seufert
• TAs < 100 mm Hg • FV > 100/min • Hb < 8 g/dl • Ht < 30% • PVC < 2 cm H_2O • diureză < 40 ml/h
• ineficacitatea transfuziei de 1000-1500 ml/24h (≈ 25% din volemia normală) → decizie de intervenţie chirurgicală imediată

3. *stabilirea riscului recurenţei:*

Criteriile endoscopice* Forest *de apreciere a riscului recurenţei HDS
FI – **sîngerare activă** (risc înalt de recurenţă)
Ia: sîngerare în jet, punctiformă, pulsatilă (arterială)
Ib: prelingere lentă, nepulsatilă (arteriolară)
FII – **stigmate de sîngerare recentă**
IIa: vase vizibile
IIb: cheag aderent
IIc: baza leziunii de culoare neagră
FIII – **absenţa stigmatelor de sîngerare**

3.2. Perforaţia

Mai frecventă la bărbaţi (tineri sau de vîrsta a III-a), poate evolua acoperit sau în cavitate liberă (peritonită):

- durere violentă în etajul abdominal superior, progresivă şi agravată de orice mişcare, obligînd la poziţii antalgice;
- sindrom peritoneal: anxietate, greaţă, vărsături;
- contractură epigastrică ("abdomen de lemn");
- sonoritate prehepatică (interpoziţia de colon pretează la confuzie);
- absenţa zgomotelor intestinale (ileus paralitic reflex);
- radioscopia abdominală pe gol relevă – efectuată în ortostatism – hipertransparenţă semilunară subdiafragmatică, iar – efectuată în decubit lateral stîng – hipertransparenţă subhepatică.

3.3. Penetraţia

Poate evolua:

a) necomplicat – fără a depăşi seroasa peritoneală, leziunile de periviscerită ataşînd leziunea ulceroasă la pancreas, căile biliare, colon, mezocolon, ceea ce determină modificarea caracterelor durerii (permanentă, refractară la tratamentul obişnuit);
b) fistulizînd în organele cavitare.

3.4. Sindromul de insuficienţă evacuatorie gastrică

Poate fi de cauză funcţională (spasm piloric) sau organică (stenoză).

Subiectiv:

- saţietate precoce postprandială → anorexie;
- vărsături abundente, conţinînd alimente consumate cu 1-2 zile înainte;
- sete;
- scădere ponderală.

Scanned with OKEN Scanner

Obiectiv:
- bombarea regiunii epigastrice ± ondulaţii peristaltice;
- clapotaj pe nemîncate;
- semne de deshidratare:
  - limbă prăjită
  - pliu cutanat persistent.

Biologic:
- hematocrit crescut;
- alcaloză hipocloremică;
- azotemie;
- hiponatriemie şi hipopotasiemie.

Radiologic:
- pe gol – nivel hidroaeric intragastric;
- peristaltică disecantă de efort;
- stomac aton, cu depunere orizontală de bariu ("stomac în chiuvetă");
- se precizează sediul stenozei: pilloric sau mediogastric.

Endoscopic:
- confirmă existenţa stenozei;
- precizează sediul;
- precizează etiologia (biopsie).

3.5. Transformarea malignă în ulcerul gastric este discutabilă.

4. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

4.1. Refluxul gastroesofagian

Durerile epigastrice înalte din RGE, iradiate retrosternal ("heartburn") – pirozis – şi asociate cu regurgitaţii acide, pot preta la confuzie cu ulcerul. Examenul radioscopic gastric (în Trendelenburg) şi pH-metria esofagiană atestă refluxul gastroesofagian. Endoscopia digestivă superioară (EDS) poate evidenţia hernia hiatală (ca factor favorizant) sau esofagita consecutivă. RGE poate acompania ulcerul.

4.2. Cancerul gastric

În condiţiile unei simptomatologii asemănătoare ulcerului, apariţia la vîrste mai avansate, istoricul mai scurt şi asocierea anorexiei (eventual şi a disfagiei) cu scădere ponderală importantă pot sugera neoplazia. EDS cu biopsie tranşează diagnosticul.

4.3. Cancerul duodenal

Cu incidenţă extrem de rară, devine simptomatic doar cînd se complică cu HDS sau/şi insuficienţă evacuatorie prin obstrucţie tumorală, eventual – în cazul particular al ampulomului vaterian – icter variabil şi veziculă biliară destinsă, palpabilă, nedureroasă (semn Courvoisier-Terrier). EDS precizează diagnosticul.

4.4. Parazitozele intestinale (în special Giardia lamblia)

Se pot însoţi clinic de acuze algodispeptice (epigastralgii, flatulenţă, greaţă), iar paraclinic de anemie şi eozinofilie. Examenul parazitologic al sucului duodenal sau al materiilor fecale poate confirma diagnosticul.

4.5. Afecţiunile bilio-pancreatice cronice

Pot însoţi ulcerul sau pot exista independent; sediul durerii este de obicei în hipocondrul drept cu iradiere spre umăr.

4.6. Ischemia intestinală (angorul abdominal)

Poate fi sugerată de apariţia imediat postprandială, la un bolnav cu afectare vasculară cunoscută, a durerilor refractare la tratamentul antiulceros.

4.7. Sindromul Zollinger-Ellison

Este declanşat de hiperaciditatea extremă consecutivă existenţei unei tumori secretante de gastrină, localizată de obicei pancreatic, dar nu arareori duodenal. Caracteristici:
- ulcere multiple etajate (gastric, duodenal, jejunal);
- diaree (80% din cazuri), precedînd de obicei ulcerul;
- RGE de acompaniament (50% din cazuri);
- rezistenţă la tratamentul cu antiacide în doze obişnuite (tratamentul cu doze mari de inhibitori ai pompei de protoni este cel mai eficient);
- recidivă postoperatorie – survine în cazurile incomplet evaluate endoscopic şi umoral (gastrinemia, calcemia) preoperator;
- hipergastrinemie (N ≈ 100 pg/ml, în sdr. ZE > 1000 pg/ml!) care trebuie diferenţiată de cea reacţională din hipo(ana)clorhidria caracteristică gastritei atrofice, anemiei Biermer etc.;
- hiperaciditate gastrică extremă, cu DOB/DOH > 0,6;
- hipercalcemie prin hiperparatiroidism asociat în cadrul MEN I (boală autosomală cu transmitere dominantă prin anomalia Crs 11, afectînd mai ales paratiroidele, pancreasul şi antehipofiza).

4.8. Sindroamele algice sau algo-dispeptice epigastrice

- dureri ale musculaturii parietale (posttraumatice);
- radiculonevrită diabetică;
- dispepsie non-ulceroasă prin tulburări de motilitate (în special la tineri);
- hepatită virală acută la debut;
- debut atipic al infarctului miocardic acut.

PROFILAXIE

1. PROFILAXIA PRIMARĂ

Constă în aplicarea de măsuri igieno-dietetice persoanelor cu risc (rudele de gradul I ale ulceroşilor, mai ales membrii familiilor cu agregare de cazuri):
- evitarea eforturilor fizice excesive şi a stresului;
- administrarea meselor la ore regulate;
- evitarea fumatului, consumului de alcool şi a excesului de cafea;
- evitarea medicaţiei ulcerogene (AINS, corticoizi).

Scanned with OKEN Scanner

2. PROFILAXIA SECUNDARĂ

2.1. Identificarea şi evitarea factorilor ce pot favoriza apariţia complicaţiilor, cumulul de factori fiind deosebit de important, mai ales la subiecţii predispuşi genetic (AHC semnificative, grup sanguin 0, grupe HLA-B5 şi B12):

- fumatul – întîrzie vindecarea şi creşte riscul recidivei (în plus, fumatul seara scade notabil efectul nocturn antisecretor al drogurilor administrate vesperal);
- consumul de medicamente ulcerogene (corticoterapie, AINS);
- orarul alimentar neregulat, prînzurile abundente, asociate cu exces de peptone, condimente, acrituri şi mai ales, abuzul de alcool (în special vinuri albe, bere, băuturi alcoolice tari care provoacă hiperaciditate);
- abuzul de cafea (mai ales concentrată şi consumată pe nemîncate) creşte aciditatea, fără a fi însă atestat ca factor de risc.

2.2. Evitarea stărilor conflictuale, a stresului şi suprasolicitărilor nervoase, la nevoie apelînd la PSIHOTERAPIE ± SEDATIVE.

TRATAMENT

OBIECTIVE (Consens):

1) ameliorarea simptomatologiei;
2) vindecarea ulceraţiei;
3) prevenirea complicaţiilor;
4) scăderea numărului de recidive.

1. TRATAMENTUL CRIZEI DUREROASE

1.1. Tratamentul igieno-dietetic

1.1.1. Repausul la pat în cazul crizelor hiperalgice + SPITALIZARE în cazul ulcerului gastric (cu EDS şi biopsie pentru excluderea neoplasmului gastric!) şi a ulcerului complicat (avantajele spitalizării: supraveghere medicală permanentă + scoatere din mediul stresant; dezavantaje: preţ de cost ridicat + nu previne recidiva).

1.1.2. Psihoterapia – relaţia medic-pacient fiind esenţială pentru reuşita tratamentului, se va explica pacientului faptul că:

1) boala nu este gravă, dar, netratată corect, recidivează şi predispune la complicaţii grave;
2) intervenţia chirurgicală nu vindecă total, existînd posibilitatea recidivei şi a bolii stomacului operat.

1.1.3. Medicaţie sedativă asociată

1.1.4. Evitarea stărilor conflictuale

1.1.5. Suprimarea fumatului (favorizează vindecarea şi previne complicaţiile şi recidivele).

1.1.6. Interzicerea utilizării AINS – in extremis, la eventuala utilizare a lor va fi asociată protecţie cu prostaglandine (MISOPROSTOL).

1.1.7. Dieta

Regimul de viaţă şi alimentaţia recomandate ulcerosilor, foarte stricte odinioară (mai ales în cursul crizelor dureroase) sunt astăzi mult mai largi datorită eficienţei mijloacelor terapeutice. Precizăm totuşi următoarele:

- se exclud condimentele iritante: ardei iute, piper, muştar, murături, borşuri, ciorbe acre;
- se evită consumul de băuturi alcoolice;
- se vor respecta intoleranţele individuale;
- administrarea alimentelor la ore fixe, în prînzuri mici şi repetate (5-6/zi), deşi neobligatorie, este totuşi benefică: volumul redus al conţinutului gastric evită declanşarea reflexelor secretorii, dar absenţa alimentelor cu efect de tamponare a acidităţii (în cazul prînzurilor rare) favorizează durerea;
- bananele ar avea un rol benefic particular, fiind foarte bogate în fosfolipide active care ar fi absorbite de bariera gastrică mucoasă, întărind rolul protector al acesteia (Hills & Kirkwood, 1989).

1.2. Tratamentul medicamentos

Incontestabil, principalul factor agresiv în patogenia ulcerului este HCl secretat de celulele parietale. Mijloacele terapeutice existente îşi propun:

1) reducerea agresivităţii secreţiei clorhidropeptice prin:
   – scăderea secreţiei
   – tamponarea acidităţii gastrice (cu alcaline);
2) creşterea rezistenţei mucoasei cu agenţi citoprotectori (bismut coloidal, sucralfat, carbenoxolonă);
3) tratamentul infecţiei cu H. pylori.

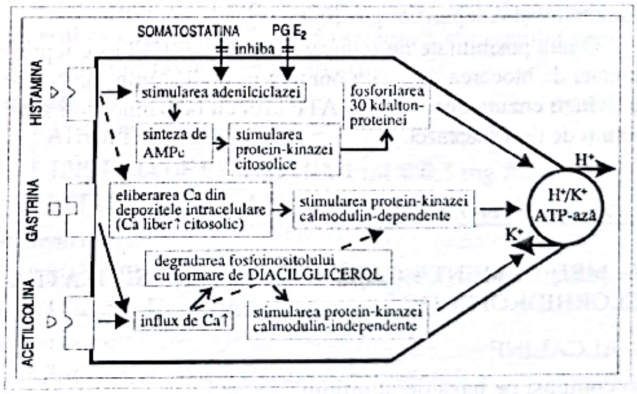


Figura 29.2
Reprezentarea schematică a celulei parietale: stimularea şi inhibiţia producţiei de acid (după Classen et al.)

Reducerea secreţiei clorhidropeptice se poate realiza prin două modalităţi:

- blocînd receptorii pentru mediatorii chimici stimulanţi (histaminergici, colinergici, gastrinici – corespunzînd celor 3 faze ale secreţiei gastrice), receptori plasaţi pe faţa seroasă a celulelor parietale (la polul vascular al celulei);

Scanned with OKEN Scanner

- inhibînd direct mecanismele intracelulare activate prin acești receptori.

Receptorii histaminergici. Histamina endogenă este produsă de mastocitele plasate în mucoasa gastrică în vecinătatea celulelor parietale. Activarea acestor receptori determină stimularea adenilciclazei cu creșterea AMPc (al II-lea mesager) care activează (prin fosforilare) proteinkinaza dizolvată în citosol; aceasta va activa H^+/K^+-ATP-aza pompei protonice care secretă H^+ în lumenul gastric. În plus, histamina ar determina eliberarea Ca^{2+} din depozitele intracelulare citosolice, determinînd activarea unei protein-kinaze calmodulin-dependente cu rol stimulator al pompei protonice.

Secreția acidă stimulată de activarea receptorilor H_2 ar putea fi blocată deci:
- la nivelul receptorilor prin antagoniști histaminergici (de tip Cimetidină);
- la nivel intracelular prin blocarea formării AMPc datorită activării unei subunități inhibitorii a adenilat-ciclazei cu ajutorul *PGE_2* și al *somatostatinei* (celula parietală avînd receptori specializați pentru acestea).

Receptorii colinergici. Activarea acestora crește influxul Ca^{2+}, determinînd:
- creșterea Ca^{2+} liber citosolic → stimularea calmodulin-dependentă a proteinkinazei (deci a pompei protonice);
- amplificarea metabolizării fosfoinozitolului al cărui produs final (di-acil-glicerolul) activează de asemenea pompa protonică prin intermediul protein-kinazelor (proces calmodulin-independent).

Blocajul receptorilor colinergici (muscarinici) cu Atropină sau Pirenzepină va inhiba deci faza vagală a secreției gastrice.

Receptorii gastrinici. Gastrina este secretată de celulele G ale mucoasei antrale. Celula parietală pare a avea receptori gastrinici, secreția clorhidropeptică fiind declanșată (prin creșterea influxului de Ca^{2+}) într-o manieră similară cu cea a agenților colinergici. Reducerea fazei gastrinice a secreției clorhidropeptice cu Proglumidă s-ar face tocmai printr-un blocaj competitiv al receptorilor gastrinici.

O altă posibilitate de reducere a secreției HCl este reprezentată de blocarea directă a pompei protonice prin inhibarea activității enzimatice a H^+/K^+-ATP-azei cu benzimidazoli substituiți de tip Omeprazol.

Arsenalul terapeutic:

A. MEDICAMENTE CARE REDUC AGRESIVITATEA CLORHIDROPEPTICĂ

I. ALCALINE

a) compuși pe bază de aluminiu
- HIDROXID
- CARBONAT BAZIC
- FOSFAT
- HIDROXIMAGNEZIAT

b) compuși pe bază de magneziu
- TRISILICAT
- HIDROXID
- OXID (Magnezia usta)
- CARBONAT

c) compuși pe bază de sodiu
- BICARBONAT
- CITRAT

d) Compuși pe bază de calciu
- CARBONAT

II. ANTICOLINERGICE (blocanți muscarinici)

a) neselective
- ATROPINĂ
- PROPANTELINĂ

b) M_1-selective
- PIRENZEPINĂ
- TELENZEPINĂ

III. BLOCANȚI HISTAMINERGICI (H_2)
- CIMETIDINĂ
- RANITIDINĂ
- FAMOTIDINĂ
- NIZATIDINĂ

IV. BLOCANȚI AI POMPEI PROTONICE (inhibitori ai H^+-K^+-ATP-azei)
- OMEPRAZOL
- PANTOPRAZOL
- LANSOPRAZOL

V. INHIBITORI COMPETITIVI AI GASTRINEI
- PROGLUMIDĂ

B. MEDICAMENTE CARE CRESC REZISTENȚA MUCOASEI

VI. CITOPROTECTORI

a) Compuși coloidali de bismut
- SUBCITRAT (De Nol)

b) compuși dizaharidici sulfatați
- SUCRALFAT

c) derivați de Liquiritia
- CARBENOXOLONĂ

VII. PROSTAGLANDINE
- MISOPROSTOL
- ENPROSTIL

C. MEDICAMENTE ANTIINFECȚIOASE

VIII. ANTIBIOTICE
- AMOXICILINĂ
- CLARYTHROMICINĂ

IX. CHIMIOTERAPICE IMIDAZOLINICE
- METRONIDAZOL
- TINIDAZOL

Scanned with OKEN Scanner

1.2.1. Neutralizantele hiperaciditătii gastrice

Clasificare:

- *neutralizante insolubile:*
  - sărurile de aluminiu (hidroxid, fosfat, carbonat bazic)
  - trisilicatul de magneziu;
- *neutralizante solubile:*
  - celelalte săruri de magneziu (fosfat, carbonat, hidroxid, magnezia usta)
  - bicarbonatul de sodiu
  - carbonatul de calciu.

N.B. a) ultimele două au un marcat efect de rebound, determinînd creşterea bruscă a gastrinemiei şi aciditătii;

b) bicarbonatul de sodiu are acţiune scurtă şi rapidă, iar carbonatul de calciu şi hidroxidul de aluminiu au acţiune lentă şi durabilă.

Mod de acţiune:

- sunt baze slabe care cresc pH-ul gastric pînă la 4;
- neutralizează acidul clorhidric;
- blochează convertirea pepsinogenului în pepsină activă (prin scăderea pH-ului);
- absorb acizii biliari cu rol ulcerogen refluaţi în stomac (eficienţă în ulcerul gastric);
- cresc secreţia alcalină pancreatică (prin eliberare de secretină);
- cresc secreţia de PG endogene cu rol protector.

Efecte: antalgic + favorizarea închiderii ulcerului (deci scurtarea crizei dureroase).

Atenţie!

1. Formele lichide (substanţe solubile sau geluri) sunt mai eficiente.

2. Asocieri preferabile:

◊ *antiacidele rapide cu cele lente* şi *antiacidele solubile cu cele insolubile*, deoarece creşte efectul antiacid şi scade efectul de rebound;

◊ *antiacidele cu alginaţii*, deoarece formează pe mucoasă un strat protector, spumos;

◊ *antiacidele cu siliconaţii* (de tip Polisiloxan) deoarece au efect antigazos (combat flatulenţa postprandială).

Mod de administrare:

- doza = 1 g din fiecare antiacid (în combinaţie) acoperă necesarul de neutralizare (cca 1000 mEq/zi);
- 6 prize/zi (efectul fiind de scurtă durată: 2-3h);
- administrare la 1h şi la 3h postprandial (cînd încetează efectul tampon al alimentelor), precum şi la orele 23-24 (pentru protecţia nocturnă, deşi aceasta nu durează decît 60-90').

Indicaţii:

- ulcerul duodenal (durata tratamentului = 4-6 săpt.);
- ulcerul gastric (eficienţa este însă mai slabă);
- refluxul gastro-esofagian.

N.B. a) neutralizantele antiacide sunt folosite în special în perioada de iniţiere a tratamentului pentru promptitudinea efectelor antisimptomatice sau în caz de recurenţă a acuzelor; nu mai reprezintă deci medicamente de bază;

b) *nu* sunt agenţi de electie pentru prevenirea recurenţei!

c) utilizarea este din ce în ce mai restrînsă din cauza duratei scurte de acţiune (frecvenţă crescută a administrării, cantităţi mari) şi a efectelor secundare.

Eficienţă: relativă.

Efecte secundare:

- tulburări acido-bazice: bicarbonatul de sodiu poate induce alcaloză;
- tulburări electrolitice:
  - ◊ $CaCO_3$: hipercalcemie → hipercalcinoză → osteomalacie
  - ◊ $Al(OH)_3$: blochează absorbţia intestinală a fosfaţilor (administrarea mai mult de 3 săptămîni determină hipofosfatemie) → slăbiciune, anorexie, dar şi encefalopatie la bolnavii cu IRC
  - ◊ $Mg(OH)_3$: hipermagneziemie
  - ◊ bicarbonatul de sodiu: hipernatremie (atenţie în caz de sindrom ascitic, HTA, insuficienţă cardiacă);
- tulburări de tranzit:
  - constipaţie la $CaCO_3$
  - diaree la doze mari de magnezia usta (1,5 g/zi);
- rebound ($CaCO_3$ stimulează secreţia de gastrină);
- malabsorbţie de antibiotice (tetraciclină), vitamine, digoxin, fier.

1.2.2. Anticolinergicele

Sunt blocanţi ai receptorilor muscarinici, care afectează atît calea vagală cît şi calea gastrinică, reducînd cu cca 50% secreţia bazală şi cu cca 30% secreţia stimulată prin alimente.

1.2.2.1. Anticolinergicele neselective

Pot produce o serie de *efecte secundare*: tahicardie, paralizia acomodării vizuale, uscăciunea gurii, creşterea presiunii intraoculare, retenţie de urină, ileus paralitic. Scăderea motilităţii esogastroduodenale le contraindică în ulcerul asociat cu RGE (scad presiunea sfincterului esofagian inferior, favorizînd refluxul).

a. naturale

- ATROPINĂ 1 fiolă = 1 mg
- TINCTURĂ DE BELLADONĂ 1 ml = 0,3 mg Atropină
- EXTRACT DE BELLADONĂ 15 mg = 0,2 mg Atropină

b. semisintetice

- BROM-BUTIL-SCOPOLAMINĂ (Scobutil, Buscopan) 1 cp = 1 fiolă = 1 supozitor = 10 mg × 3/zi

c. sintetice

- PROPANTELINĂ (Probantină, Neopepulsan)
- MANTELINĂ (Bantină, Pepulsan)
- OXIFENCICLINĂ

1.2.2.2. Anticolinergicele selective (pentru receptorii M_1)

Prezintă efecte secundare mai reduse. Durata tratamentului = 6-8 săpămîni.

- PIRENZEPINĂ (Gastrozepin) 2 tb (1 tb = 25 mg) cu 30' înainte de fiecare prînz principal (durata de acţiune ≈ 12h); eficienţă clinică asemănătoare cu cea a Cimetidinei;
- TELENZEPINĂ 1 tb = 3 mg seara la culcare (doză unică), are eficienţă asemănătoare şi toleranţă mai bună.

Scanned with OKEN Scanner

1.2.3. Blocanţii receptorilor H_2

Mod de acţiune: prin competitivitate, inhibă acţiunea histaminei asupra receptorilor histaminergici (hiperselectivi).

° CIMETIDINA (Tagamet, Histodil) – prima produsă (1976).

Forme de prezentare:
- tablete de 200, 300, 400, 800 mg;
- fiole de 150 mg/ml (i.v. sau i.m.);
- fiole buvabile de 300 mg/5 ml.

Mod de administrare:

a) *doza de atac* se poate administra în trei maniere:
- 300 mg × 4/zi
- 400 mg × 2/zi
- 800 mg seara la culcare

menţinînd doza timp de 4-8 săptămîni;

b) *doza de întreţinere* (pentru prevenirea recidivei) = 400 mg seara la culcare.

Efecte secundare:
- astenie;
- ginecomastie;
- creşterea TGP şi a creatininemiei.

° RANITIDINA (Zantac, Ranidil)

Forme de prezentare:
- tablete de 150 mg şi 300 mg;
- sirop (10 ml = 150 mg);
- fiole de 50 mg.

Mod de administrare (*doza de atac*):
- 150 mg la 12h sau
- 300 mg la 24h (seara la culcare) sau
- 1 fiolă la 6-8h, i.m sau i.v.

° FAMOTIDINA (Pepcid, Gastrosidin, Ulceran)

Forme de prezentare:
- tablete de 20 mg şi 40 mg;
- suspensie buvabilă (5 ml = 40 mg);
- fiole de 10 mg/ml.

Mod de administrare:
- 20 mg la 12h sau
- 40 mg la 24h (seara la culcare) sau
- 1 fiolă la 12h.

° NIZATIDINA (Axid)

Forme de prezentare: capsule de 150 mg şi 300 mg.

Mod de administrare:
- 150 mg la 12h sau
- 300 mg la 24h (seara la culcare).

Indicaţii:

1. Ulcerul duodenal (administrarea doar în criză, timp de 4-6 săptămîni, permite 50% recurenţe/an; administrînd şi tratamentul de întreţinere, recurenţele scad la 20%/an); faţă de antiacide, prezintă următoarele *avantaje*:
   - administrare mai comodă (2 prize/zi sau priză unică seara la culcare pentru inhibarea acidităţii nocturne);
   - nu influenţează tranzitul;
   - previn recurenţa.
2. Ulcerul gastric (efect mai slab, după 8 săptămîni de administrare, ulcerul se închide în 50-75% din cazuri).
3. Ulcerul Zollinger-Ellison (necesită doze mari, administrate parenteral; mai eficient este însă Omeprazolul).
4. Refluxul gastroesofagian.
5. Preanestezic (reduce riscul regurgitării şi al aspiraţiei bronşice).

Efecte secundare (rare, diminuate progresiv de la cimetidină către nizatidină – practic lipsită de efecte adverse):
- citopenii reversibile (anemie, trombocitopenie, granulocitopenie);
- cefalee, ameţeli, greaţă, mialgii;
- rush;
- pierderea libidoului şi impotenţă (efect antiandrogenic semnalat numai la dozele mari de Cimetidină utilizate în trecut în sdr. Zollinger-Ellison);
- aritmii (prin receptorii H_2 cardiovasculari);
- stimularea producerii de prolactină;
- depresie şi confuzie la vîrstnicii cu insuficienţă renală sau hepatică.

Interacţiuni medicamentoase – blocanţii H_2 cresc (prin blocarea sistemului enzimatic microsomal al citocromului P_{450}) durata de semiviaţă a următoarelor medicamente:
- acenocumarol
- fenitoină
- digoxin
- aminofilină
- benzodiazepină
- propranolol
- chinidină
- mexiletin
- imipramină.

N.B. Acest efect, important în cazul Cimetidinei, este nesemnificativ pentru celelalte H_2-blocante.

Tratamentul parenteral este rezervat pacienţilor cu intoleranţă orală şi în cazul complicaţiilor (în special HDS):

⊃ CIMETIDINĂ 300 mg/6h;

⊃ RANITIDINĂ 50 mg/8h;

⊃ FAMOTIDINĂ 20 mg/12h.

1.2.4. Inhibitorii pompei protonice

Mecanism de acţiune: eficienţa remarcabilă a blocanţilor pompei protonice se datorează inhibării H^+-K^+-ATP-azei pompei ionice a celulelor parietale, cu scăderea secreţiei acide gastrice (declanşînd însă hipergastrinemie reflexă).

Indicaţii:

1) eşecul inhibitorilor H_2 (fiind deci un excelent medicament de rezervă):
   - ulcerul duodenal, ulcerul gastric, esofagita de reflux
   - sindromul Zollinger-Ellison (necesită doză triplă – 2-3 prize/zi);
2) tratamentul de scurtă durată asociat celui cu viză antiinfecţioasă pentru eradicarea H. pylori.

Efecte secundare (apar rareori):
- tulburări de tranzit (diaree sau constipaţie) şi dispeptice (flatulenţă);

Scanned with OKEN Scanner

- erupţii urticariene, fotosensibilitate;
- tulburări nervoase (astenie, cefalee);
- gastrită atrofică, anaciditate + hipergastrinemie reactivă şi colonizarea bacteriană a stomacului (în administrările de lungă durată, peste 6 săptămîni).

N.B. Experimental, la doze excesive, favorizează hiperplazia de tip carcinoid a celulelor endocrine (enterocromafin-like) din mucoasa gastrică.

Mod de administrare:

° OMEPRAZOL 40 mg/zi;

° PANTOPRAZOL 40 mg/zi;

° LANSOPRAZOL 30 mg/zi.

1.2.5. Inhibitorii competitivi ai gastrinei

° PROGLUMIDĂ 1 fiolă = 400 mg i.m. sau i.v. lent, asociind cîte 400 mg p.o., la prînz şi seara, timp de 20 de zile, apoi se administrează exclusiv p.o. 400 mg × 3/zi, încă 20 de zile. Eficienţa nu a fost încă exact evaluată.

1.2.6. Citoprotectorii mucoasei

1.2.6.1. Compuşii coloidali de bismut

Mecanisme de acţiune:

- în mediu acid, determină coagularea proteinelor de la suprafaţa ulceraţiei, cu formarea unei pelicule de bismut proteinat care protejează mucoasa faţă de agresiunea clorhidro-peptică – veritabilă barieră protectoare;
- fixează pepsina, inactivînd-o;
- cresc producerea de mucus şi prostaglandine;
- detaşează Helicobacter pylori de epiteliul gastric şi îl lizează, în special în tripla asociere: TETRACICLINĂ/ AMOXICILINĂ + METRONIDAZOL + BISMUT COLOIDAL care ar eradica H. pylori şi ar închide ulcerul în peste 80% din cazuri.

Preparatul cel mai utilizat este

° BISMUT SUBCITRIC TRIPOTASIC (De Nol) 1 tb = 120 mg.

Mod de administrare: cîte 1 tb cu 30' înainte de micul dejun şi prînz timp de 6-8 săptămîni.

Eficienţă: ar închide ulcerul în peste 66% din cazuri.

Indicaţii:

- AHC ulceroase;
- tratamentul cu AINS la persoanele cu AP ulceroase;
- ulcerul de stres (profilactic şi pentru prevenirea HDS).

Efecte secundare:

- diaree (1/3 din cazuri);
- vărsături;
- flatulenţă;
- metroragii;
- coloraţie brun-negricioasă a gingiilor (reversibilă);
- neurotoxicitate;
- proabortiv (!), deci sunt contraindicate la gravide.

1.2.6.2. Compuşii dizaharidici sulfataţi

° SUCRALFAT (Carafate, Ulcofant) – este o combinaţie de polialuminat-hidroxid şi sucroză-octasulfat, polimerizată (sub formă de gel).

Mecanisme de acţiune şi efecte:

◊ gelul aderă puternic la celulele epiteliale (în special la cele aflate la baza craterului ulceros), fără a fi absorbit de antiacide şi alimente, dar absorbind proteinele alimentare şi creînd astfel un strat suplimentar cu efect citoprotector;

◊ legarea şi inactivarea pepsinei şi a acizilor biliari;

◊ stimularea producerii de prostaglandine de către mucoasa gastrică;

◊ ar normaliza fosfatemia crescută din IRC.

Mod de administrare:

a) curativ: 1 tb = 1 g cu 1h înainte de prînzurile principale şi înainte de culcare (1 g × 4/zi) sau 2 g × 2/zi, timp de 4-8 săptămîni;

b) profilactic: 1 g × 2/zi sau 2 g seara.

Toleranţă: excelentă (efecte secundare rare: constipaţie, uscăciunea gurii, gust metalic).

Eficienţă: 70-85% din cazuri.

1.2.6.3. Derivaţii de liquiritia

° CARBENOXOLONA (hemisuccinat disodic de enoxolonă = acid glicirizinic)

Mecanism de acţiune şi efecte: fortificarea barierei mucoasei prin:

◊ stimularea producerii de prostaglandine;

◊ stimularea producţiei de mucus şi normalizarea compoziţiei acestuia (scade retrodifuziunea H^+).

Mod de administrare: în faza evolutivă, 100 mg × 3/zi în săptămîna I, apoi 50 mg × 3/zi în următoarele 3 săpt.

Eficienţă: 70% din cazuri.

Efecte secundare – de tip mineralocorticoid (aldosteron-like): creşte retenţia hidro-salină, determinînd edeme, creştere în greutate, creşterea TA + hipokaliemie.

Atenţie! Spironolactona, fiind competitivă pe aceiaşi receptori, îi anulează atît efectul antiulceros, cît şi pe cel mineralocorticoid.

1.2.7. Prostaglandinele

° MISOPROSTOL (PG E_1) – acţionează prin stimularea producţiei de mucus şi bicarbonaţi a mucoasei gastrice, inhibînd şi secreţia acidă (dublu efect: citoprotector şi antiacid).

Indicaţii:

- ulcerul gastric şi duodenal;
- protecţia contra Aspirinei (utilizarea fiind sugerată de mecanismul proulcerogen al acidului acetilsalicilic).

Mod de administrare: 200 μg × 4/zi sau 400 μg × 2/zi (1 tb = 200 μg sau 400 μg).

Eficienţă: inferioară Ranitidinei.

Efecte secundare: diaree, crampe abdominale.

° ENPROSTIL (PG E_2) 2 × 35 μg/zi × 4 săptămîni sau 70 μg/zi în doză unică (1 tb = 35 μg), cu eficienţă similară Misoprostolului.

° RIOPROSTIL 600 μg/zi în doză unică seara (1 tb = 300 μg), ar avea o eficienţă comparabilă cu cea a Ranitidinei.

Scanned with OKEN Scanner

1.2.8. Reglatorii motilităţii digestive

° METOCLOPRAMIDĂ (Reglan) 1 tb = 10 mg × 3/zi, administrată cu 30' preprandial, poate fi utilizată ca adjuvant datorită următoarelor efecte:
- creşte peristaltica digestivă, accelerînd evacuarea stomacului;
- împiedică refluxul duodeno-gastric al bilei;
- scade refluxul gastro-esofagian prin creşterea tonusului sfincterului esofagian inferior.

° DOMPERIDON (Motilium) 1 tb = 10 mg × 3/zi preprandial;

° CISAPRIDĂ (Coordinax) 1 tb = 10 mg × 3/zi preprandial.

1.3. Strategia terapeutică

1.3.1. Cura discontinuă (de atac) – în faza de activitate – cu doze maxime (full-dose) timp de 4-6 săpt. în UD şi 8 săpt. în UG, de preferinţă folosind inhibitori H_2, cu control endoscopic în ulcerul gastric la sfîrşitul crizei. În caz de eşec: inhibitori ai pompei protonice.

1.3.2. Cura continuă (long-term) timp de 5-10 ani cu 50% din doza de atac (inhibitori H_2 sau sucralfat), fără efecte secundare deosebite şi cu rezultate superioare (scăderea numărului de recidive şi complicaţii). Indicaţie specială: ulcerul frecvent şi sever recidivant.

1.3.3. Cura on demand – administrată doar cîteva zile (în perioada simptomatică), cu eficienţă modestă pe termen lung.

1.3.4. Cura asociată cu antibiotice/chimioterapice rezervată cazurilor la care infecţia cu Helicobacter pylori a fost dovedită – timp de 7-14 zile asocierea:

blocant al pompei protonice +
antibiotic (Amoxicilină sau Claritromicină) ±
chimioterapic imidazolinic (Metronidazol, Tinidazol) ±
De Nol

urmată de cura cu inhibitori H_2 timp de 6-8 săptămîni.

Tratamentul antiinfecţios

Tratamentul concomitent al infecţiei cu H. pylori ar determina:
- vindecare rapidă;
- remisiuni de durată (ar scădea de 4 ori recurenţele);
- scăderea incidenţei complicaţiilor (în special a HDS);
- raport beneficiu/preţ de cost foarte favorabil.

Scop: eradicarea H. pylori (absenţa bacteriei în fragmentul bioptic recoltat după o lună de tratament).

Asocierea antibioticului cu inhibitorii H_2 – sau, mai bine, cu blocanţii pompei protonice – îi creşte eficienţa (efectul bactericid maxim exercitîndu-se la pH = 7,4).

Indicaţii principale:
- ulcerele frecvent recidivante;
- formele hiperalgice de durată;
- formele refractare la tratament.

N.B. Necesită confirmarea infecţiei.

Schema optimă (Consens Lille, 1996):
OMEPRAZOL 20 mg × 2/zi
+
CLARYTHROMICINĂ 500 mg × 2/zi
+
AMOXICILINĂ 1 g × 2/zi sau
METRONIDAZOL 500 mg × 2/zi sau
TINIDAZOL 500 mg × 2/zi
timp de 7 zile, urmată de tratament antisecretor cu inhibitori H_2 timp de 4-6 săpt. în UD şi 6-8 săpt. în UG.

2. TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

2.1. Hemoragia digestivă superioară

- monitorizarea pacientului în secţie de terapie intensivă;
- tratamentul endoscopic de hemostază (injectare pe cale endoscopică de substanţe vasoconstrictoare la nivelul leziunii hemoragice) reprezintă metoda de elecţie.

2.2. Insuficienţa evacuatorie gastrică

Tratamentul modern al sindromului de insuficienţă evacuatorie gastrică presupune tripla asociere:
1) tratament endoscopic – şedinţe de dilatare endoscopică folosind sonde cu balonaş;
2) tratamentul infecţiei cu H. pylori;
3) tratament antisecretor cu blocanţi ai pompei de protoni.

Dacă această secvenţă terapeutică eşuează sau nu poate fi urmată se indică tratamentul chirurgical.

3. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Indicaţii (introducerea tratamentului cu inhibitori H_2 şi blocanţi ai pompei de protoni a limitat mult indicaţiile curei chirurgicale):

A. Ulcerul complicat

1. hemoragie digestivă superioară
- şoc hemoragic cu insuficienţa transfuziei – 1000-1500 ml/24h (pierdere de 25% din volemia iniţială)
- risc endoscopic de recurenţă hemoragică (vezi clasificarea Forest) – în special vase vizibile
- hemoragie recidivantă după tratamentul medical corect condus (incluzînd şi tratamentul antiinfecţios);

2. perforaţie liberă (peritonită);

3. penetraţie (în pancreas sau fistulizare în organele vecine);

4. stenoză pilorică – insuficienţa evacuatorie gastrică în care tratamentul combinat medical (antisecretor, antiinfecţios, prokinetic) şi endoscopic a eşuat.

B. Ulcerul "refractar" – sfera noţiunii este tot mai restrînsă, fiind eliminate cazurile cu:
- lipsă de complianţă (boli psihice), fumat excesiv, stres;
- factori intrinseci: ulcer post-bulbar sau de canal piloric.

C. Ulcerul endocrin: gastrinom, hiperparatiroidism – necesită îndepărtarea tumorii.

Scanned with OKEN Scanner

30. CANCERUL GASTRIC

DEFINIŢIE: neoplazie cu punct de plecare în mucoasa gastrică.

IMPORTANŢĂ:

Mortalitatea – în scădere certă în Europa de Vest şi SUA (7‰ faţă de 22‰ în urmă cu 50 de ani) – rămîne ridicată în Japonia, coasta de vest a Americii de Sud, Scandinavia şi Europa de Est (în România: 28‰!) – în SUA: 20.000 de cazuri noi/an şi 16.000 de decese/an.

N.B. În zonele în care cancerul gastric este mai frecvent, cancerul colo-rectal este mai rar şi invers.

RAPEL ANATOMO-PATOLOGIC

Tipuri histologice

- adenocarcinoame (95%);
- limfoame (5%);
- sarcoame şi alte forme rare (sub 1%).

Localizări

- proximale (cardio-tuberozitare) – 35%;
- corporale – 25%;
- distale (antro-pilorice) – 40%.

Extensia locală

- incipient
  - intramucos
  - muco-submucos;
- avansat (depăşind submucoasa)
  - focal
    - ◊ polipoid
    - ◊ proliferativ exulcerat (ulcer malign)
    - ◊ vegetant
  - infiltrativ (linită plastică).

Diseminări

- prin **invazie directă** (esofag, pancreas, colon transvers, peritoneu);
- pe **cale limfatică** (ganglioni perigastrici, pancreato-duodenali, hil hepatic, supraclavicular stîng, axilar stîng, peritoneali);
- pe **cale hematogenă** (ficat, plămîni, creier, os).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

Cancerul gastric progresează pînă la stadii avansate asimptomatic sau cu acuze dispeptice nespecifice.

1.1.1. Fondul pe care survine

- vîrsta peste 50 de ani;
- sexul masculin (B/F = 2-3/1);
- predispoziţia eredo-familială (grupa sanguină A);
- alimentaţia: consumul excesiv de sare, conserve de carne şi peşte (afumate, sărate);
- leziuni precanceroase: *gastrită atrofică ± displazie* sau/şi *metaplazie intestinală* (în anemia Biermer, rezecţii gastrice, polipoză gastrică, boală Ménétrier).

1.1.2. Sindroamele paraneoplazice asociate

- acanthosis nigricans (leziune cutanată verucoasă hiperpigmentată, situată pe zonele de flexie ale membrelor) – asociată cu cancerul gastric în peste 50% din cazuri;
- dermatomiozita, polimiozita;
- eritemul circinat;
- tromboza venoasă profundă idiopatică;
- sindromul Cushing/carcinoid.

1.1.3. Examenul clinic

- acuze nespecifice dispeptice (de obicei tardive):
  - senzaţie de plenitudine precoce intraprandială (prin evacuare dificilă în localizările antro-pilorice)
  - anorexie (uneori, iniţial, pentru carne, apoi totală)

Scanned with OKEN Scanner

- scădere în greutate
- greaţă, vărsături
- tulburări de tranzit (diaree prin anaciditate)
- disfagie (în localizarea cardio-tuberozitară)
- dureri epigastrice (iniţial de tip ulceros, apoi permanente şi rezistente la antiacide);

• semne clinice obiective (în fazele avansate):
- masă abdominală palpabilă (de obicei în neoplasmul antro-piloric)
- hemoragie digestivă superioară
- adenopatie supraclaviculară stîngă (Virschow-Troisier), axilară stîngă, prerectală (Straus)
- noduli subcutanaţi periombilicali
- hepatomegalie cu suprafaţă neregulată (în prezenţa metastazelor hepatice)
- paloare galben-teroasă
- caşexie ± edeme
- mărirea ovarelor prin metastază (Krukenberg).

1.1.4. Datele biologice

- VSH accelerată;
- anemie hipocromă feriprivă (mai rar macrocitară în anemia Biermer sau post-rezecţie), hiposideremie;
- anaclorhidrie histamino-refractară (dar normo- şi hiperaciditatea nu exclud diagnosticul!);
- hemoragii oculte;
- hipoproteinemie, hipoalbuminemie;
- antigen carcioembrionar prezent în 50% din cazuri (nespecific, putînd exista şi în ulcerul gastric benign, precum şi în alte cancere digestive); este util în depistarea recidivei.

1.1.5. Examenul radiologic

- rigidizări segmentare → dispariţia elasticităţii peretelui;
- defecte de umplere (imagini lacunare);
- nişă "en retraite", neregulată, neomogenă, cu bază largă de implantare şi rigiditate în zona supra- şi subiacentă;
- pliuri amputate ("în măciucă"), neconvergente, întrerupte la trecerea de la zona sănătoasă la cea afectată.

N.B. Tehnica în dublu contrast permite identificarea anomaliilor în peste 90% din cazuri.

1.1.6. Date macro-endoscopice

• cancerul incipient:
- tip I – protruziv (polipoid, supradenivelat)
- tip II – superficial
  - a. elevat
  - b. plat
  - c. deprimat
- tip III – excavat;

• cancerul avansat
- vegetant (polipoid, conopidiform, eventual ulcerat)
- ulcer malign (mai puţin net delimitat decît cel benign, cu baza nodulară, închisă la culoare, cu margini neregulate burjonate)
- infiltrativ (linită plastică), inextensibil la insuflarea de aer.

1.2. Confirmarea diagnosticului

Diagnosticul de certitudine se formulează numai în prezenţa confirmării histopatologice a prelevatului bioptic care permite să se evalueze:

• *tipul histologic*
- glandular sau intestinal (adenocarcinom) – tuburi ramificate anarhic
- trabecular sau infiltrativ – cordoane de celule polimorfe mucosecretante;

prezenţa secreţiei crescute de mucus în celulă produce aspectul de "inel cu pecete" (prin împingerea nucleului la periferie);

• *gradul de extindere*
- stadiul 0 – strict intraepitelial (carcinom "in situ")
- stadiul I – mucos (nu depăşeşte muscularis mucosae)
- stadiul II – submucos
- stadiul III– muscular

N.B. 1) Întrucît riscul unor biopsii fals (–) poate atinge 5% (recoltare de material amorf, necrozat sau de ţesut sănătos), se recomandă biopsii multiple (minimum 4), din zone diferite ale leziunii.

2) Evidenţierea de leziuni histopatologice precanceroase (gastrita atrofică – în special în anemia Biermer şi stomacul operat – însoţită de displazie gastrică sau metaplazie intestinală, polipoza gastrică, gastrita Ménétrier) impun DISPENSARIZARE şi RECONTROL ENDOSCOPIC + HISTOPATOLOGIC la 6-12 luni.

3) **Citologia exfoliativă** – ca şi recoltarea de conţinut gastric = **citologia endoscopică de periaj** – după spălare cu ser fiziologic şi α-chimiotripsină (care facilitează descuamarea celulelor epiteliale) urmate de centrifugare şi colorarea sedimentului (Papanicolau) poate permite diagnosticul cancerului "in situ" în absenţa semnelor radiologice sau endoscopice.

2. DIAGNOSTICUL EXTENSIEI (stadializare)

Evoluţia cancerului şi stabilirea strategiei terapeutice depind de profunzimea leziunii şi de extinderea locală şi la distanţă.

Stadializarea bolii a fost standardizată în 1970/1987 prin *CLASIFICAREA TNM* care ia în considerare:

- gradul de invazie a tumorii (T = tumor) în peretele gastric;
- cointeresarea ganglionară (N = noduli);
- metastazele la distanţă (M = metastaze).

Bilanţul de extensie se bazează pe:
- radioscopia baritată eso-gastrică;
- fibroscopia gastrică + biopsie;
- echografia abdominală;
- computer-tomografia abdominală şi toracică;
- scintigrafia osoasă;
- examenele biologice (hematologice, funcţia renală şi hepatică);
- evaluarea stării de nutriţie.

Scanned with OKEN Scanner

T = tumora primară

T0 = fără evidența tumorii primare;

Tx = tumora definită;

Tis = tumora in situ;

T1 = tumora invadează "lamina propria" sau submucoasa;

T2 = tumora invadează musculara proprie sau subseroasa;

T3 = tumora infiltrează peritoneul visceral (seroasa), fără invazia structurilor adiacente;

T4 = tumora invadează structurile adiacente.

N = afectarea ganglionilor regionali

Nx = nu se poate demonstra invazia ganglionilor regionali;

N0 = fără metastaze în ganglionii regionali;

N1 = metastaze în ganglionii perigastrici situați la distanță mai mică de 3 cm de tumora primară;

N2 = metastaze în ganglionii perigastrici la distanță de peste 3 cm de marginea tumorii primare sau ganglioni invadați în lungul arterei gastrice stîngi, hepatice comune, splenică sau celiacă.

M = metastaze la distanță

Mx = prezența metastazelor la distanță nu poate fi probată;

M0 = fără metastaze la distanță cunoscute;

M1 = metastaze la distanță dovedite.

Substadializarea TNM a cancerului gastric

Stadiul 0	Tis	N0	M0
Stadiul IA	T1	N0	M0
Stadiul IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadiul II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadiul IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadiul IIIB	T3	N2	M0
	T4	N1	M0
Stadiul IV	T4	N2	M0
	orice T	orice N	M1

Utilizarea suplimentară a criteriului de stadializare "R" (rezultat postoperator):

R0 = fără tumoră reziduală postoperator

R1 = cu tumoră reziduală microscopic

R2 = cu tumoră reziduală macroscopic

permite restadializarea postoperatorie cu evaluare prognostică:

STADIUL	CLASIFICAREA		SUPRAVIEȚUIRE
	TNM	R	(la 5 ani)
I	T1N0M0		> 90%
II	T2-3N0M0		≈ 50%
III	T4N1-3M0	R0	≈ 10%
IV	T4N1-3M1	R1-2	< 1%

Diagnosticul este de regulă tardiv (stadiul III-IV); diagnosticul precoce este de obicei fortuit (endoscopie cu altă motivație) și mai rar determinat de stări predispozante cunoscute: atrofie gastrică, anemie Biermer, bont gastric post-rezecție pentru ulcer gastric benign, polipoză, boală Ménétrier, ulcer gastric benign.

Examinările de screening populațional la segmentul de populație cu risc din zonele cu incidență crescută sunt considerate încă nerentabile economic.

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAȚIILOR

3.1. Hemoragia digestivă superioară (hematemeză și, mai frecvent, melenă) – apare la cca 10% din cazuri (anemia hipocromă feriprivă apare însă și prin hemoragii oculte).

3.2. Stenoza mediogastrică sau antro-pilorică cu insuficiență evacuatorie:

- clinic:
  - greață + vărsături putride
  - secreție gastrică crescută
  - clapotaj epigastric;
- radiologic:
  - evacuare tardivă, dificilă
  - stomac dilatat (infiltrarea neoplazică a peretelui gastric nu permite marile dilatări gastrice ca în stenoza pilorică benignă)
  - aspectul multilacunar cu imagine de semiton indică forma proliferativă
  - stenozarea mediogastrică se produce concentric (în "8"), nu excentric (în "B") ca în stenozele benigne.

3.3. Perforația – rareori acută, de obicei cronică, cu realizarea de **fistulă gastro-colică** cu halenă fetidă, diaree incoercibilă, pierdere rapidă în greutate, suc gastric cu aspect și miros fecaloid; radiologic, bariul trece direct din stomac în colon și invers.

3.4. Tromboflebita venoasă profundă (epifenomen paraneoplazic) repetitivă.

3.5. Peritonita neoplazică, cu ascită adesea hemoragică, cu celule atipice.

3.6. Metastazele limfatice

- locoregionale (pot produce icter colestatic);
- axilare stîngi;
- periombilicale (Sister Joseph);
- pararectale (Blumer's Shelf).

Scanned with OKEN Scanner

3.7. Metastazele hematogene

- ovariene – sindrom Krukenberg;
- hepatice (creşterea fosfatazei alcaline *asociată* cu creşterea 5-nucleotidazei);
- pulmonare;
- cerebrale;
- pancreatice;
- osoase (creşterea fosfatazei alcaline).

3.8. Complicaţiile rare

- CID;
- enteropatia cu pierdere de proteine;
- anemia hemolitică microangiopatică.

4. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

4.1. Al formelor dureroase

4.1.1. Ulcerul gastric benign – cu binecunoscutele caractere radiologice ale nişei benigne – trebuie întotdeauna verificat endoscopic şi bioptic.

4.1.2. Colecistita cronică (mai ales cu periviscerită).

4.1.3. Cancerul de cap de pancreas

4.1.4. Cancerele de colon (în special cele ale unghiului).

4.2. Al formelor vegetante

4.2.1. Tumorile gastrice benigne (leiomiom, leiomioblastom).

4.2.2. Polipii adenomatoşi

4.2.3. Sarcomul gastric (se asociază cu splenomegalie; radiologic, lacuna nu se însoţeşte de infiltrarea peretelui vecin).

4.2.4. Tuberculoza gastrică

4.2.5. Sifilisul gastric

4.2.6. Actinomicoza

4.2.7. Determinările tumorale secundare prin invazie din vecinătate (pancreas) sau de la distanţă (melanom malign, cancer mamar).

4.2.8. Gastrita cu pliuri gigante (Ménétrier)

4.3. Al formelor infiltrative

4.3.1. Limfomul gastric

4.3.2. Linita plastică benignă (inflamatorie, nespecifică sau luetică).

Factorii prognostici

MAJORI	invazia seroasei
	invazia ganglionilor regionali
	infiltrarea tumorală la limita de rezecţie a piesei operatorii
Supravieţuirea la 5 ani: în absenţa lor 60%, în prezenţa lor 5%, generală sub 10%.	
SECUNDARI	gradul de diferenţiere histologică
	radicalitatea intervenţiei chirurgicale
	flow-citometria: supravieţuire medie de 18 luni în tumorile diploide şi 5 luni în cele aneuploide

TRATAMENT

Unicul tratament care poate oferi satisfacţie curativă este tratamentul chirurgical aplicat în timp util; restul măsurilor sunt paleative.

1. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

1.1. Tratamentul cu intenţie curativă

Gastrectomia subtotală cu limite largi de rezecţie în ţesutul sănătos (la 3-4 cm distanţă de tumoră) + **evidare ganglionară regională largă** (± exereza epiplonului, splinei şi pancreasului distal – acestea din urmă cu eficienţă discutabilă).

Gastrectomia totală nu este superioară în ceea ce priveşte supravieţuirea, recomandîndu-se doar atunci cînd extensia tumorii o impune.

În absenţa diseminărilor la distanţă, tumorile gastrice sunt de obicei nerezecabile în caz de:

- masă abdominală palpabilă;
- anemie severă (Hb < 9 g/dl);
- scădere ponderală semnificativă (peste 10% din greutatea ideală).

Contraindicaţii absolute:

– carcinomatoza peritoneală;
– metastazele hepatice multiple.

1.2. Tratamentul cu intenţie paleativă

Rezecţia gastrică limitată se impune în caz de:

- tumori voluminoase
  - infectate
  - hemoragice
  - obstructive (stenozante);
- leziuni polipoide ulcerate.

N.B. Perforaţia şi hemoragia masivă pot constitui indicaţii de urgenţă.

2. RADIOTERAPIA

Adenocarcinomul, fiind relativ radiorezistent, dozele crescute necesare (cu efecte negative pe organele vecine) limitează notabil utilizarea radioterapiei.

Indicaţii:

- *preoperator* – permite uneori un control local al dezvoltării tumorii, fără a influenţa supravieţuirea;
- *paleativ în formele hiperalgice* (leziuni obstructive ale cardiei, cu invazia plexului celiac) – doza totală este de 40 Gy administrată în 4 săptămîni;
- *paleativ* – în formele avansate stenozante sau hemoragice care nu pot fi supuse intervenţiei chirurgicale.

3. CHIMIOTERAPIA

Formele avansate (metastatice) pot fi influenţate prin polichimioterapie. În timp, s-au impus 5 protocoale:

Scanned with OKEN Scanner

Protocoale de chimioterapie în cancerul gastric

1) FAM		
° 5-FLUOROURACIL	600 mg/m²	i.v., zilele 1, 8, 29, 36
° DOXORUBICINĂ	30 mg/m²	i.v., zilele 1, 29
° MITOMICINĂ C	10 mg/m²	i.v., ziua 1
Se repetă la fiecare 8 săptămîni.		
2) FAMTX		
° METOTREXAT	1500 mg/m²	ziua 1, următoarea
după 1h de 5-FLUOROURACIL 1500 mg/m² ziua 1		
° LEUCOVORIN	15 mg/m²	p.o. sau i.v.
la 24h după METOTREXAT la fiecare 6h × 8 administrări		
° DOXORUBICINĂ	30 mg/m²	i.v., ziua 15
Se repetă la fiecare 4 săptămîni.		
3) EAM		
° ETOPOSIDE	120 mg/m²	i.v., zilele 1, 2, 3
° DOXORUBICINĂ	30 mg/m²	i.v., zilele 1 și 7
° CISPLATIN	40 mg/m²	i.v., zilele 2 și 8
Se repetă la fiecare 4 săptămîni.		

Protocolul FAM, cu 35% răspuns (doar 5% remisiuni complete), nu s-a dovedit superior monoterapiei cu 5-fluorouracil.

Protocoalele EAP și FAMTX dau rezultate mai bune – 50-60% răspunsuri obiective (regresie tumorală) cu o supraviețuire medie de 12-18 luni.

Precauții:

Administrarea de Metotrexat impune:

- hidratare (> 2500 ml/zi) + alcalinizarea urinii (10-15 g bicarbonat de Na) p.o., cu 24h înainte de administrare;
- dozarea nivelului seric ($< 2{,}5 \times 10^{-6}$ mol/l);
- asociere de CALCIU FOLINAT (Leucovorin),

de aceea administrarea protocolului FAMTX este rezervată centrelor cu experiență oncologică.

N.B. a) **polichimioterapia postoperatorie adjuvantă** nu și-a demonstrat utilitatea în stadiile limitate de boală; în stadiile T_3 și T_4, ca și la cei cu invazie ganglionară, deși este justificată logic, nu a confirmat încă;

b) **chimioterapia intraperitoneală perioperatorie** cu MITOMICINĂ C 50 mg pare a da bune rezultate; s-au mai încercat CISPLATIN și 5-FLUOROURACIL, dar efectele secundare (neutropenie, scleroză peritoneală) le limitează utilizarea.

Scanned with OKEN Scanner

31. BOALA INFLAMATORIE CRONICĂ A INTESTINULUI

CADRU NOSOLOGIC. Termenul de boală inflamatorie cronică a intestinului grupează afecţiuni inflamatorii de cauză neclară, mai bine conturate fiind **boala Crohn** (BC – inflamaţie granulomatoasă predominînd pe ileonul terminal) şi **colita ulceroasă** (denumită şi rectocolită ulcero-hemoragică – RCUH – de şcoala franceză).

RCUH interesează *continuu* şi *superficial* rectul (94% din cazuri), cu extensie proximală, în timp ce BC afectează *discontinuu, transmural, focal, asimetric orice* segment al tractului digestiv, dar cel mai frecvent ileonul terminal (30%), ileocolonul (50%) şi colonul (20%).

În 10-15% din cazuri, afectarea nu poate fi încadrată precis, fapt care justifică denumirea generică.

IMPORTANŢĂ: prevalenţa în ţările industrializate (≈ 1‰ de locuitori) este în continuă creştere.

RAPEL ETIOPATOGENIC

Etiopatogenia este în esenţă multifactorială şi, în mare măsură, încă neclară. Sunt luaţi în discuţie factori genetici, infecţioşi, imunologici, dietetici (abuzul de zaharuri rafinate putînd precipita puseul BC), şi toxici (fumatul precipită puseul de BC, dar este factor de protecţie în RCUH).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

Diagnosticul poate fi doar prezumat de către medicul de medicină generală în faţa unui bolnav cu diaree (eventual cu scaune sanghinolente), dureri abdominale, scădere ponderală, febră, anemie. RCUH este sugerată de diaree şi anemie, în timp ce scăderea ponderală şi durerile abdominale sugerează mai mult BC. Confirmarea diagnosticului va fi făcută de regulă de către gastroenterolog.

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Diagnosticul RCUH

1.1.1. Prezumţia diagnostică

Clinic: bolnavii, de obicei de vîrstă tînără (20-40 de ani), prezintă:

- scaune diareice, cu sînge şi mucus, survenind în special dimineaţa (1-5 scaune în formele uşoare);
- tenesme;
- dureri abdominale pe cadrul colic, în special pe flancuri (mai accentuate înaintea scaunelor);
- abdomen destins, sensibil la palpare pe cadrul colic (în special pe flancul stîng);
- anemia (asociată diareei) orientează diagnosticul spre RCUH!)

În formele severe, apar în plus:

- febră;
- deshidratare cu hTA şi tahicardie;
- pierdere în greutate;
- alterarea stării generale;
- scaune frecvente (peste 10/zi), cu sînge, mucus şi puroi.

Biologic:

- proteinele fazei acute (deşi nespecifice, apreciază extensia procesului inflamator):
  - proteina C reactivă
  - haptoglobina
  - α_1-acid-glicoproteina (orosomucoid)
  - α_1-antichemotripsina
  - α_1-antitripsina
  - amiloidul A seric
  - fibrinogenul
  - C_1-C_3-C_{11} inactivatorul
  - PSTI (inhibitorul secreţiei pancreatice de tripsină);
- VSH accelerată;
- anemie feriprivă (Ht↓, Hb↓);
- trombocitoză (> 600.000/mm^3) = semn de înaltă activitate!

Scanned with OKEN Scanner

- leucocitoză cu neutrofilie (semn de suprainfecție);
- hipoalbuminemie cu hiper-α_1-α_2-globulinemie;
- hiposideremie;
- hiperamilazemie și hiperlipazemie (coafectare pancreatică tranzitorie);
- hiperbilirubinemie conjugată + FA↑ + γGTP↑ (prin colangită sclerozantă primitivă adesea asociată);
- pANCA (perinuclear antineutrofil cytoplasmatic antibody) – prezent 83% în RCUH, 88% în colangita primitivă și doar 15-25% în BC – tehnica de imunfluorescență (Saxon, 1990) = marker de diagnostic diferențial între BC și RCUH).

1.1.2. Confirmarea diagnosticului

Rectosigmoidoscopia și **colonoscopia** sunt tranșante de obicei, mucoasa rectală fiind aproape întotdeauna afectată:

a) În faza activă:

- forma ușoară: mucoasa este uniform edematiată și congestionată (desen vascular accentuat), friabilă (sîngerează ușor la contactul cu endoscopul) + ulcerații superficiale;
- formele grave prezintă în plus ulcerații, hemoragii, secreție abundentă muco-purulentă (date de microabcese criptice); tardiv, apar atrofia mucoasei, cu granulații și pseudopolipi (prin hiperplazia mucoasei – semn de regenerare care impune diagnosticul diferențial).

b) În faza de acalmie: mucoasa este de aspect granular și fragilă, leziunile fiind difuze, fără porțiuni indemne.

Examenul histopatologic al biopsiei (prelevate în faza activă) evidențiază la nivelul chorionului hipervascularizație, infiltrate limfo-plasmocitare și microabcese; leziunile apar predominant la nivel rectal, cu tendință la extensie spre colon și chiar spre ileon.

Explorarea radiologică:

- *radiografia abdominală pe gol* este extrem de importantă în caz de complicații, putînd atesta perforația sau megacolonul toxic (colon transvers cu $\varnothing > 5$ cm);
- *clisma baritată* poate releva:
  - dehaustrare (prin congestia mucoasei) pînă la aspect de tub rigid, cu contur liniar și unghiuri rotunjite (în evoluția cronică)
  - prezența spiculilor (ulcerații ale mucoasei)
  - modificări de calibru
  - pseudopolipi (în stadiul cronic).

Echografia poate releva:

- subțierea peretelui intestinal (în special colonul ascendent) sub 5 mm;
- pierderea haustrelor;
- gradul extensiei leziunilor;
- complicații: perforație, dilatație acută toxică, stenoză.

1.2. Diagnosticul bolii Crohn

1.2.1. Prezumția diagnostică

Survine de asemenea la vîrste tinere (20-40 de ani).

Poate evolua sub 3 forme:

- **fulminantă** (5-15% din cazuri);
- **cronică intermitentă** (majoritatea cazurilor);
- **cronică permanentă** (5-15% din cazuri).

Clinic:

a) sindromul digestiv:

- dureri abdominale în special în fosa iliacă, uneori cu caracter colicativ (în caz de obstrucție intestinală)
- scaune diareice (4-6/zi), semilichide sau apoase, uneori steatoreice, rareori sanghinolente (în caz de coafectare rectală)
- borborisme
- anorexie, greață, vărsături
- palpare: împăstare (uneori tumorală) în fosa iliacă dreaptă sau coardă colică (cordon ileitic)
- tușeul rectal (obligatoriu!) poate depista o stenoză rectală sau anală;

b) sindromul general:

- febră
- paloare
- astenie
- pierdere în greutate;

c) afectarea extradigestivă (neobligatorie, dar frecventă):

- artralgii cu caracter migrator, afectînd articulațiile mari
- eritem nodos
- episclerită + iridociclită.

Biologic:

a) semne inflamatorii: aceleași modificări, în funcție de evolutivitate, ca și în cazul RCUH, exceptînd markerii speciali:

- anticorpi anti-țesut pancreatic (mai frecvenți în BC decît în RCUH, adică invers decît pANCA)
- semne de colestază (colangită sclerozantă primitivă mai frecvent asociată cu RCUH);

b) semne de malabsorbție (în formele permanente):

- anemie feriprivă sau/și foliprivă
- hipoalbuminemie
- hipocalcemie, hipopotasiemie, hipomagneziemie.

1.2.2. Confirmarea diagnosticului

Rectoscopia și colonoscopia:

* *stadiul inițial:* ulcerații aftoide, rotunde ale mucoasei (care este edematiată în jur, dar nefriabilă), cu caracter segmentar (leziuni "pe sărite"), alternînd cu mucoasa normală;
* *stadiul avansat:* ulcerații liniare, profunde, plasate în axul longitudinal al colonului, delimitînd transversal zone de mucoasă sănătoasă ("snapslike"); fisurile, care pot fi transmurale, sunt suportul viitoarelor fistule;
* *stadiul tardiv:*
  - alternanța zonelor deprimate cu zone reliefate (arii de mucoasă normală persistente) cu aspect de "pietre de pavaj" (cobblestone, paving stone pattern)
  - stenoze (consecutiv leziunilor ulcero-necrotice și fisurilor).

Scanned with OKEN Scanner

Examenul histopatologic (biopsia):
- infiltraţia peretelui (edem + PMN, limfocite, plasmocite);
- leziuni granulomatoase caracteristice (celule gigante polinucleare Langhans-like + celule epitelioide + celule limfoide), dar prezente doar în 40% din cazuri.

Explorarea radiologică:
- *radiografia abdominală pe gol* este utilă pentru afirmarea/infirmarea dilataţiei acute sau a perforaţiei;
- *clisma baritată cu dublu contrast ± radioscopie gastroduodenală* evidenţiază afectarea discontinuă (predominant terminal-ileală, dar coafectînd adesea colonul şi duodenul):
  - ulceraţii (iniţial mici, apoi mari şi profunde)
  - aspect areolar (granular sau lacunar, de "pietre de pavaj") prin alternanţa cu zone sănătoase
  - tendinţă la fisuri, stenoze multiple cu dilataţii supraiacente.

Echografia este utilă pentru:
- confirmarea diagnosticului:
  - îngroşarea exagerată a peretelui intestinal (≥ 7 mm)
  - dispariţia haustraţiilor
  - stenoza lumenului
  - aspect de halou echogen în regiunea ansei afectate, fistule, stenoze, mase tumorale, abcese;
- atestarea complicaţiilor:
  - abcese (hepatic, intraabdominal, psoas)
  - ascită
  - fistule (entero-enterale, entero-cutanate, entero-viscerale)
  - ileus
  - megacolon toxic
  - pancreatită acută
  - perforaţie deschisă
  - nefropatie obstructivă.

2. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

2.1. Complicaţiile locale

A. Precoce: dilataţia acută toxică, perforaţia, hemoragia digestivă.

B. Tardive: fistule, stenoze, malignizare.

2.1.1. Complicaţii în puseul de activitate

2.1.1.1. Dilataţia acută toxică a colonului (megacolonul toxic), mai frecventă în colita ulceroasă, este favorizată de agenţii hipomotilizanţi administraţi pentru diaree (codeină, anticolinergice, difenoxilat, loperamidă etc.), hipokaliemie şi clismele baritate, fiind extrem de gravă, cu alterare bruscă a stării generale:
- toxemie;
- febră;
- dureri abdominale (de intensitate crescîndă);
- diaree severă (scaune cu sînge şi puroi);
- hTA + tahicardie (prin deshidratare);
- tulburări psihice;
- abdomen foarte destins şi hipersensibil;
- *semn patognomonic*: meteorism abdominal + linişte auscultatorie;
- radiologic: distensia colonului transvers (> 6 cm).

2.1.1.2. Hemoragiile (survin rar, dar pot fi masive, în special în afectarea colică).

2.1.1.3. Perforaţia deschisă (în cavitatea abdominală) sau acoperită, cu abcedare şi fistulizare în organele cavitare vecine.

2.1.1.4. Abcedarea în organele de vecinătate (psoas, ficat, alte zone intestinale etc.); abcesele retroperitoneale şi perirectale pot fistuliza entero-vezical sau retrovaginal sau pot provoca obstrucţii ureterale cu hidronefroză consecutivă.

2.1.1.5. Pancreatita acută

2.1.2. Complicaţii în evoluţia cronică

2.1.2.1. Pseudopolipoza

2.1.2.2. Stenozele intestinale sau rectală

2.1.2.3. Fistulele

2.1.2.4. Prolapsul rectal şi **hemoroizii** (favorizaţi de diaree şi tenesme)

2.1.2.5. Malignizarea poate surveni în ambele afecţiuni; în cazul RCUH, cancerul de colon apare de 10-30 de ori mai frecvent şi cu 10 ani mai devreme decît la restul populaţiei; complică în special forma pancolică, cu durată de evoluţie peste 10 ani; impune supraveghere şi – în caz de displazie severă – proctocolectomie profilactică; adenocarcinomul colonic poate apărea şi în boala Crohn, fără legătură cu extensia şi durata evoluţiei.

2.1.2.6. Malabsorbţia (survine mai ales în afectarea ileală):
- pierdere în greutate;
- hipoalbuminemie (prin malnutriţie şi enteropatie care pierde proteine);
- anemie;
- deficit în electroliţi (K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+});
- deficit de acizi biliari (favorizînd litiaza biliară, steatoreea, hipovitaminoze).

2.2. Complicaţiile sistemice

Incidenţă: 50-60% din cazuri.

2.2.1. Complicaţiile RCUH

- articulare:
  - spondilartrită ankilopoietică
  - artrită periferică de tip reumatoid;
- oculare:
  - iridosclerite, iridociclite
  - conjunctivite
  - keratite;
- cutanate:
  - eritem nodos
  - hiperkeratoză
  - pyoderma gangrenosum;

Scanned with OKEN Scanner

- sanguine:
  - anemii
    - ◊ carenţiale: foli- sau feriprive
    - ◊ hemolitice
  - tulburări de coagulabilitate → trombembolism;
- bucale: stomatită aftoasă;
- hepato-colecistice:
  - pericolangită
  - hepatită
  - steatoză
  - colangită sclerozantă primitivă (asociată în special cu RCUH)
  - litiază biliară;
- pancreatice: pancreatită acută recurentă "idiopatică".

2.2.2. Complicaţiile bolii Crohn

- renale:
  - litiază (favorizată de staza produsă prin obstrucţia mecanică a ureterului)
    - ◊ oxalică – favorizată de creşterea resorbţiei de oxalaţi alimentari datorită excesului în colon de acizi biliari neresorbiţi şi absorbţiei pasive de oxalaţi în lipsa Ca^{2+} (care este eliminat în combinaţie cu acizii graşi prin scaunele steatoreice)
    - ◊ urică – prin catabolism nucleoproteic crescut favorizat de pH-ul urinar crescut şi de urina hiperconcentrată
  - amiloidoză;
- hepatice:
  - hepatită cronică activă
  - colangită sclerozantă primitivă (mai rară decît în RCUH)
  - litiază biliară colesterolică.

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Sindromul diareic cronic şi aspectul pseudotumoral pot preta la numeroase confuzii:

3.1. Diagnosticul diferenţial RCUH/BC – *Tabelul 31.1*

3.2. Diagnosticul diferenţial cu alte afecţiuni inflamatorii cronice intestinale

3.2.1. Colita infecţioasă

- coprocultura identifică: Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia;
- examenul serologic: Yersinia;
- cultura de ţesut din material bioptic: Campylobacter, Yersinia, Chlamidia.

	BOALA CROHN	COLITA ULCEROASĂ
Localizare:		
❖ generală	colon, ileon, duoden	colon
❖ coafectare rectală	rară (< 20%)	obişnuită
Inflamaţia:	discontinuă	continuă
Clinic:		
❖ scaune diareice, cu sînge	rareori	frecvente
❖ dureri abdominale	obişnuit colicative	rareori
❖ masă abdominală palpabilă	obişnuită	rară
❖ febră	obişnuită	rară
❖ scădere ponderală	masivă	moderată
Endoscopic:		
❖ leziuni	pe sărite ("pavaj")	continue
❖ afte	obişnuite	absente
❖ ulceraţii longitudinale	obişnuite	absente
❖ afectarea ileonului terminal	obişnuită (> 50%)	absentă
Radiologic:	aspect de "pietre de pavaj" stenozare cu dilataţii supraiacente	pseudopolipi îngustarea colonului aspect de tub rigid
Bioptic:	granuloame afectarea tuturor straturilor parietale	abcese criptice limitarea leziunilor la mucoasă
Complicaţii:		
❖ coafectare perianală	frecventă	rară
❖ fistule	frecvente	rare
❖ dilataţie toxică	rară	frecventă
Recădere post-cură chirurgicală:	frecventă (afectare ubiquitară)	rară

Tabelul 31.1
Diagnosticul diferenţial între boala Crohn şi rectocolita ulcero-hemoragică
(după Malchon & Daiss, 1984, modificat)

Scanned with OKEN Scanner

3.2.2. Colita iatrogenă – apare la citostatice, crisoterapie, contraceptive, AINS.

3.2.3. Colita de iradiere (cointeresare rectală în caz de radioterapie pentru neoplasm uterin).

3.2.4. Colita ischemică – în ATS, apare de obicei la persoane peste 50 de ani, afectînd unghiul stîng al colonului şi sigmoidul; rectosigmoidoscopia şi colonoscopia o pot confirma.

3.2.5. Tuberculoza ileocecală

3.2.6. Actinomicoza ileocecală

3.2.7. Apendicita şi abcesul apendicular

3.2.8. Boala Behçet – histopatologic: afectarea vaselor mici, cu necroză fibrinoidă.

3.2.9. Polipoza intestinală – AHC semnificative, vîrstă mai tînără, endoscopia tranşează diagnosticul.

3.2.10. Cancerul de colon (poate însă constitui şi o complicaţie).

3.2.11. Colonul iritabil (diagnostic de excludere!)

3.2.12. Carcinoidul intestinal

3.2.13. Limfoamele maligne

3.2.14. Alte boli enterice şi pancreatice cronice cu diaree şi scădere ponderală (de la pancreatită pînă la boala Whipple) – anamneza, ex. radiologic, endoscopia şi ex. histopatologic pot preciza diagnosticul.

TRATAMENT

OBIECTIVE TERAPEUTICE

1) diminuarea inflamaţiei
2) corectarea dezechilibrelor nutriţionale
3) combaterea şi prevenirea complicaţiilor
4) menţinerea remisiunii

Deşi există numeroase principii comune pentru cele două forme, preferăm să le tratăm separat:

1. TRATAMENTUL RCUH

1.1. Tratamentul medical

1.1.1. Regimul igieno-dietetic

1.1.1.1. Psihoterapia este utilă cînd se realizează în colaborare cu medicul curant (internist/gastroenterolog).

Coordonate:
- acceptarea bolii de către pacient;
- posibilitatea unei formări profesionale complete;
- posibilitatea practicării sportului (exceptîndu-l pe cel de performanţă);
- posibilitatea unei vieţi sexuale normale (exceptînd cazul fistulelor vezico-genitale);
- posibilitatea procreării (riscul de boală la descendenţi este foarte mic).

1.1.1.2. Repausul la pat este indicat în formele acute, asociindu-se psihoterapie şi sedative.

1.1.1.3. Dieta (fracţionată în porţii mici):

Principii:

1. hipercalorică (2500-3000 cal/zi);
2. săracă în reziduuri fibroase;
3. bogată în proteine (pierderile intestinale putînd ajunge la peste 50 g/zi, va conţine mn. 2 g/kgc/zi = cca 120 g/zi) şi grăsimi emulsionate.

Alimente recomandabile:
- supe mucilaginoase;
- orez;
- budinci;
- pîine albă;
- spaghete;
- zahăr, jeleuri, gelatine;
- carne de animal tînăr (supe, rasol, grătar);
- peşte slab;
- brînză de vaci, telemea;
- ouă fierte moi;

Alimente interzise:
- condimente iritante (piper, muştar);
- alimente şi băuturi reci sau acide;
- grăsimi torefiate;
- alimente fermentescibile (varză, ţelină, gulii);
- fructe, legume sau verdeţuri crude (bogate în celuloză);
- sucuri de fructe.

N.B.: a) în caz de intoleranţă digestivă absolută, se vor utiliza SOLUŢII PERFUZABILE conţinînd hidrolizate proteice, aminoacizi, glucoză, electroliţi, vitamine hidrosolubile (vitaminele liposolubile se vor administra i.m.);

b) în caz de inflamaţii limitate la colonul distal, pentru a evita stagnarea reziduurilor (stază cecală), se vor permite alimente conţinînd celuloză fină (dar care vor fi pasate în prealabil): morcovi, dovlecei, sfeclă fiartă, mere rase, mere coapte;

c) medicaţia antidiareică (Difenoxilat, Loperamidă, Codeină, anticolinergice) va fi folosită cu maximă precauţie, deoarece poate precipita dilataţia acută de colon.

1.1.2. Tratamentul medicamentos antiinflamator

1.1.2.1. Aminosalicilaţii. Eficienţa sulfasalazinei în boala inflamatorie cronică (demonstrată de Nana Schwartz), a condus la crearea unui veritabil arsenal *(Tabelul 31.2.)* de aminosalicilaţi. Aceasta este obţinută prin legarea sulfapiridinei printr-o legătură di-azo de acidul 5-amino-salicilic.

Mod de administrare:

A. În faza acută

° SULFASALAZINA 1 g/15 kgc, începînd cu 500 mg în ziua I şi crescînd apoi cu 1 g/zi pînă la doza optimă (dozele de sulfasalazină şi 5-ASA sunt echivalente ca eficienţă); un drageu keratinizat = 500 mg.

Scanned with OKEN Scanner

I	Aminosalicilaţi cu acţiune pH-dependentă
	° ASACOL – acţionează la pH ≥ 7. Indicaţii: • forma colonică a RCUH; • menţinerea remisiunii în BC cu localizare colonică sau/şi ileo-terminală. ° CLAVERSAL (Salofalk) – acţionează la pH ≥ 6.
II	Aminosalicilaţi microsfere
	° MESALAZINA (Pentasa) – microgranule de acid 5-amino-salicilic învelite într-o membrană semipermeabilă de etil-celuloză care se dizolvă în stomac şi intestin imediat postprandial. Indicaţii: localizările colonice.
III	Aminosalicilaţi eliberaţi prin activitate microbiană
	° SULFASALAZINA – *di-azo* leagă sulfapiridina de 5-ASA ° OLSALAZINA – *di-azo* leagă 2 molecule de 5-ASA ° BALSALAZINA – *di-azo* este înlocuită cu acid benzoic ° BENZSALAZINA – *di-azo* este înlocuită cu acid benzoic

Tabelul 31.2
Arsenalul terapeutic de aminosalicilaţi

Efecte secundare (de obicei reversibile):
- digestive: greaţă, anorexie, vărsături;
- hematologice: anemie (cu corpi Heinz), leucopenie sau chiar agranulocitoză (de aceea, după 6 săptămîni, controlul hematologic săptămînal este obligatoriu);
- alergice: febră, erupţii cutanate, dermatite.

° OLSALAZINA 400 mg/ziua I, crescînd apoi progresiv cu 1,6-3,2 g/zi.

° MESALAZINA 4 mg/zi (1cp = 250 mg sau 500 mg).

N.B. Tratamentul topic se asociază în plus în formele distale: MESALAZINA în clismă nocturnă (1-4 g/noapte) sau 3 sup ziua + 1 sup noaptea (1 sup = 500 mg) în forma joasă (proctită).

B. În faza de remisiune

Prevenirea recăderii se face fie menţinînd doza minimă eficientă folosită în faza acută (eficienţă crescută, dar risc sporit de efecte secundare), fie reducînd doza (ex.: SULFASALAZINĂ 1-2 g/zi sau MESALAZINĂ 2 g/zi × 2-4 ani) pentru a scădea riscul efectelor secundare.

1.1.2.2. Corticoterapia

Mod de acţiune – antiinflamator:
- inhibă fosfolipaza A2;
- reduce activitatea citokinelor (ILA, TNF);
- reduce activitatea factorului plachetar.

Indicaţii: în faza acută a formelor severe, precum şi în caz de eşec sau intoleranţă la aminosalicilaţi.

N.B. *NU* se utilizează în faza cronică (din cauza efectelor secundare şi a ineficienţei în prevenirea reşutei).

Mod de administrare:

A. În formele proximale – tratament pe cale generală:

° HHC 400-600 mg/zi în perfuzie i.v. sau

° ACTH 25 mg solvite în 250 ml soluţie glucozată i.v. în 8h × 2/zi × 7-10 zile sau i.m. 75-100 mg/zi; se recomandă doar dacă pacientul *NU* a beneficiat anterior de corticoterapie;

° PREDNISOLON sau PREDNISON 1 mg/kgc/zi în doze descrescînde, administrat de la început sau în continuarea tratamentului parenteral cu HHC sau ACTH.

B. În formele distale – tratament topic: în loc de prednisolon supozitoare sau hidrocortizon acetat (microclisme) se preferă astăzi clismele înalte cu noi corticoizi topici:

° HIDROCORTIZON ACETAT (Colofoam) – spumă presurizată dozată (100 mg/priză) – o administrare/zi × 3 săptămîni, apoi o dată la 2 zile;

° TIXOCORTOL PIVALAT (Rectovalone) – microclisme – 250 mg/zi × 2zile;

° BETAMETAZONĂ (Betnesol) – 5 mg/microclismă;

° BUDESONIDĂ – 2 mg/microclismă – cu activitate antiinflamatorie de 1000 de ori mai mare decît steroizii convenţionali; în plus, nu deprimă secreţia cortizolică (ca în cazul prednisonului);

N.B. Medicul va atrage atenţia pacientului asupra necesităţii menţinerii clismei cît mai mult timp în colon.

1.1.2.3. Imunodepresorii (necorticoizi)

Indicaţii:
- cazuri refractare la strategia standard;
- corticorezistenţă;
- intoleranţă la mesalazină.

N.B.: 1) nu se utilizează în scheme de tratament iniţial;
2) durata tratamentului este de mx. 6 luni.

° AZATHIOPRINA (Imuran)

Doza: 1,5-2 mg/kgc/zi; poate fi asociată corticoterapiei pentru reducerea dozelor ("steroid-sparing agent"); administrarea iniţială i.v. scurtează perioada de latenţă pînă la instalarea efectului.

Efecte secundare (de regulă dependente de doză şi reversibile la sevraj):
- hematologice: citopenii (pînă la insuficienţă medulară globală), anemie megaloblastică;
- digestive: greaţă, vărsături;
- alergice;
- alopecie;
- scăderea rezistenţei la infecţii.

Precauţii:
- control hematologic regulat (săptămînal) în special în primele 2 luni (cînd dozele folosite sunt mari), ulterior la mn. 3 luni;
- reducerea dozei în caz de insuficienţă renală sau hepatică asociată;
- se evită folosirea la gravide din cauza posibilului risc teratogen (demonstrat numai la animal).

° METHOTREXATUL – se recomandă (Kosarek, 1989) pacienţilor care necesită corticoterapie în doză de peste 20 mg/zi de prednisolon (în asociere cu acesta) – 7,5-15 mg/săptămînă p.o. în trei prize (1 tb = 2,5 mg).

Scanned with OKEN Scanner

° CICLOSPORINA – nefrotoxicitatea şi preţul de cost îi limitează utilizarea.

1.1.3. Antibioterapia este recomandată numai înaintea tratamentului chirurgical în caz de megacolon toxic.

1.2. Tratamentul chirurgical

Circa 20-25% dintre pacienţi ar necesita tratament chirurgical.

Tipul intervenţiei: proctocolectomie totală cu ileostomie în fosa iliacă dreaptă.

Indicaţii de urgenţă:
- forma fulminantă (risc vital!);
- complicaţii grave:
  - megacolon toxic
  - perforaţie colică
  - hemoragii masive
  - adenocarcinom colic.

Indicaţii selective:
- eşecul tratamentului medical corect al formei acute după 7-10 zile;
- evoluţie de peste 15 ani (preventiv contra malignizării);
- evoluţie cu scurtarea perioadelor de acalmie şi alterare progresivă a stării generale;
- complicaţii:
  - fistule sau abcese pericolice
  - stenoză rectală.

2. TRATAMENTUL BOLII CROHN

Este în mare parte comun cu cel al RCUH, în cele ce urmează fiind subliniate doar particularităţile.

2.1. Tratamentul medical

2.1.1. Regimul igieno-dietetic

2.1.1.1. Psihoterapia (vezi 1.1.1.1.).

2.1.1.2. Dieta

Comparativ cu RCUH, în BC scăderea ponderală şi hipoalbuminemia (deci malnutriţia) sunt mai frecvent întâlnite din cauza:
- reducerii ingestei (cantitativ);
- malabsorbţiei;
- efectelor secundare ale medicaţiei;
- creşterii necesităţilor.

Nutriţia parenterală este eficientă şi necesară mai ales la copii, dar şi la adulţi.

Efecte:
- ○ pozitivarea bilanţului azotat;
- ○ modularea florei intestinale;
- ○ ameliorarea permeabilităţii intestinale.

Aportul de electroliţi (K^+, Mg^{2+}, Fe^{2+}, la nevoie chiar transfuzii) nu trebuie neglijat.

2.1.2. Tratamentul medicamentos antiinflamator

2.1.2.1. Aminosalicilaţii. Există aceeaşi concordanţă doză-efect (în obţinerea şi menţinerea remisiunii) ca şi în RCUH; astfel, administrarea MESALAZINEI în doză de 1-2 g/zi are efect practic nul (ca placebo), în timp ce doza de 4 g/zi determină remisiune în 45% din cazuri.

Mod de administrare:
- ◊ *cura de atac:* 4 g/zi;
- ◊ *cura de întreţinere:* 2 g/zi (menţinerea remisiunii, inclusiv postoperator).

2.1.2.2. Corticoterapia determină remisiunea formelor active prin aceleaşi mecanisme citate la RCUH.

2.1.2.3. Imunodepresorii, ca şi în RCUH, nu se folosesc în tratamentul de atac, ci doar în cazurile refractare sau cu intoleranţă la terapia standard.

° AZATHIOPRINA – are o eficienţă satisfăcătoare în menţinerea remisiunii, iar în puseul acut, ca şi în forma cronică continuă, asocierea cu prednisolonul este superioară monoterapiei corticoterapice; *doza:* 2-3 mg/kgc/zi × mn. 3 luni;

° CICLOSPORINA – în ciuda dezavantajelor majore (toxicitate în special renală, eficienţă discutabilă după unele studii), poate fi folosită ca alternativă în tratamentul formelor severe, ca adjuvant al corticoterapiei.

2.1.3. Antibioterapia

Combinaţia CIPROFLOXACIN + METRONIDAZOL (500-1000 mg/zi) ar avea eficienţă în:
- ❖ localizarea colonică (ca alternativă la corticoterapie);
- ❖ localizarea enterică;
- ❖ fistulele perianale.

2.2. Tratamentul chirurgical

Este limitat de riscul major al recidivei (peste 30% din cazuri).

Tipul intervenţiei: rezecţia segmentului lezat şi restaurarea continuităţii prin anastomoză termino-terminală.

Indicaţii de urgenţă:
- perforaţia liberă în peritoneu;
- ocluzia intestinală;
- hemoragiile severe;
- dilataţia toxică nerezolvabilă medical.

Indicaţii selective:
- fistulele (la piele, vagin, vezică);
- abcesele perianale sau intraabdominale;
- adenocarcinomul;
- cazurile refractare la tratament medical;
- întârzieri în creştere.

Scanned with OKEN Scanner

32. COLONUL IRITABIL

DEFINIŢIE: sindrom clinic caracterizat prin asocierea durerii abdominale şi a tulburărilor de tranzit intestinal în absenţa oricărei leziuni organice.

SINONIM: sindromul de intestin iritabil.

IMPORTANŢĂ:

- este cea mai frecventă cauză de adresare la medicul gastroenterolog (peste 50% din cazuri!);
- afectează, de obicei pe perioade lungi de timp, 8-19% din populaţia adultă a ţărilor industrializate;
- simptomele clinice se regăsesc în afecţiunile organice, de aceea reprezintă un diagnostic de excludere, impunînd deci investigaţii laborioase;
- consultaţiile medicale sunt frecvente, iar evoluţia este cronică;
- numărul mare de zile de incapacitate temporară de muncă, investigaţiile multiple şi polimorfismul terapeutic (incluzînd chiar intervenţii chirurgicale nejustificate) sugerează dimensiunea problemei, în ciuda absenţei riscului vital.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

Apărut adesea (dar nu obligatoriu) pe fond anxios ± tulburări neurovegetative, sindromul de intestin iritabil ar cuprinde **3 variante clinice:**

1.1.1. Colonul spastic

- dureri abdominale pe cadrul colic (predominant stîng) ± distensie şi balonări abdominale ameliorate de defecaţie;
- constipaţie predominantă (scaun fragmentat, cu aspect de "excremente de oaie"), alternînd cu diaree (scaune semilichide, cu cantităţi mari de mucus, dar fără sînge);

N.B. Repausul favorizează normalizarea tranzitului, stresul dimpotrivă!

1.1.2. Diaree cronică sau intermitentă, fără dureri (repausul scade motilitatea, iar stresul o amplifică).

1.1.3. Colici abdominale postprandiale (la 60-90'), ameliorate de emisia de gaze şi fecale; nu trezesc bolnavul din somn.

Evoluţia simptomatologiei este de lungă durată, cu recurenţe cel puţin 3 luni consecutiv şi eventuală alternanţă de exacerbări (favorizate de stres) şi acalmie.

Examenul obiectiv:

- abdomen meteorizat;
- sensibilitate abdominală difuză spontan şi la palpare pe cadrul colic sau pe o porţiune a acestuia, în special în flancul şi fosa iliacă stîngă;
- eventuale cicatrici abdominale (consecutive unor intervenţii chirurgicale nejustificate);
- tuşeu rectal normal.

N.B. a) prezenţa continuă sau recurentă a simptomatologiei (cel puţin 3 luni consecutiv) susţine diagnosticul;

b) scaunele sunt în cantitate mică şi bogate în mucus indiferent dacă evoluează cu constipaţie sau cu diaree;

c) de obicei, atrage atenţia modificarea numărului de scaune (> 3/zi sau < 3/săptămînă) şi modificarea consistenţei acestora (prea dure sau prea moi, pînă la apoase).

1.2. Confirmarea paraclinică

- **VSH** normală;
- **hemoleucogramă** normală (anemia, în lipsa unei cauze cunoscute, exclude diagnosticul de colon iritabil, eozinofilia sugerează parazitoză digestivă, iar limfocitoza atrage atenţia asupra tuberculozei intestinale);
- **fibrinogen şi proteină C reactivă** normale;
- **rectosigmoidoscopia** este normală, dar dureroasă (indiferent dacă rectoscopul este rigid sau flexibil), cu exces de mucus; este utilă excluderii unei tumori sau unui proces inflamator cronic (rectocolită ulcero-hemoragică, boală Crohn), impunînd biopsie dacă aspectul mucoasei

Scanned with OKEN Scanner

este modificat; depăşirea joncţiunii recto-sigmoidiene este dificilă (spasm);
- **biopsie rectală** normală;
- în caz de suspiciune de tumoră sau boală inflamatorie la bolnavi peste 45 de ani se practică **examen radiologic baritat** sau/şi **colonoscopie.**

2. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Simptome de alertă (care nu susţin diagnosticul):
- debut la vîrste de peste 60 de ani;
- istoric scurt, evoluţie progresivă;
- febră;
- scădere ponderală;
- dureri sau tulburări de tranzit care trezesc bolnavul din somn;
- rectoragii inexplicabile (absenţa fisurilor anale sau a hemoroizilor asociaţi).

2.1. Afecţiunile inflamatorii

2.1.1. Diverticulita

2.1.2. Rectocolita ulcero-hemoragică

2.1.3. Boala Crohn

2.1.4. Tuberculoza intestinală

Primele trei entităţi impun examen colonoscopic (sau măcar clismă baritată); *atenţie* la localizarea enterală a bolii Crohn (impune enteroscopie).

2.2. Afecţiunile neoplazice (impun colonoscopie sau măcar clismă baritată)

2.2.1. Neoplasmul de colon

2.2.2. Limfoamele

2.3. Afecţiunile sugerate de simptomele necaracteristice

A) DUREREA NECARACTERISTICĂ

2.3.1. **Litiaza biliară** – necesită echografie abdominală

2.3.2. **Porfiria** – necesită dozarea coproporfirinelor

2.3.3. **Saturnismul** – necesită dozarea plumbemiei şi a plumburiei (proba cu EDTA)

2.3.4. **Ocluzia intestinală** – necesită radiografie abdominală pe gol (nivele hidroaerice)

2.3.5. **Colita ischemică** – necesită angiografie mezenterică

2.3.6. **Angina pectorală** – necesită explorare electrocardiografică (teste de efort, supraveghere Holter)

B) DIAREEA NECARACTERISTICĂ

2.3.7. **Carcinoidul intestinal** – necesită dozarea serotoninemiei

2.3.8. **Sindromul Zollinger-Ellison** – necesită dozarea gastrinemiei

2.3.9. **Hipertiroidia şi carcinomul medular tiroidian** – impun scintigrafie/echografie tiroidiană şi dozare de TSH, T_3, T_4

2.3.10. **Sindroamele de malabsorbţie** – testele de digestie sunt normale în colonul iritabil

2.3.11. **Abuzul de laxative** – anamneza corectă poate scuti de investigaţii laborioase şi inutile

2.3.12. **Sindromul de intestin scurt**

C) CONSTIPAŢIA EXCESIVĂ

2.3.13. **Abuzul de antidepresive sau opiacee**

2.3.14. **Hipotiroidia** – dozare T_3, T_4

N.B. Investigaţii neintrate în practica obişnuită (utilizate mai mult în cercetare):
- ◊ manometria enterică, colonică şi anorectală;
- ◊ scintigrafia enterică şi colonică;
- ◊ ex. radiologice speciale: defecografia, enterografia.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL PSIHOTERAPIC ŞI PSIHIATRIC

1.1. Psihoterapia

- este eficientă în special în sindromul dureros;
- calmarea bolnavului este esenţială, simptomatologia acestei afecţiuni determinînd cancerofobie;
- evitarea stărilor conflictuale.

1.2. Tratamentul comportamental se adresează sindromului dureros şi acuzelor psihiatrice de însoţire.

1.3. Hipnoterapia poate ameliora atît durerile, cît şi tulburările de tranzit.

2. TRATAMENTUL IGIENIC

- evitarea consumului de alimente sau băuturi prea reci sau prea fierbinţi;
- evitarea prînzurilor abundente şi a consumului prea rapid al alimentelor;
- orar regulat al alimentaţiei;
- evitarea fumatului;
- gimnastică, înot, băi calde.

3. TRATAMENTUL DIETETIC

Dieta trebuie să fie *variată*, *echilibrată* (în principii alimentare) şi *adaptată* (formei clinice).

3.1. Dieta în caz de predominanţă a constipaţiei: alimentele bogate în fibre vegetale cresc volumul bolului fecal, favorizînd evacuarea; se pot adăuga în alimentaţie TĂRÎŢE 2 linguriţe × 3/zi, crescînd doza la 2-

Scanned with OKEN Scanner

3 săptămîni, chiar dacă iniţial produc balonări.

3.2. Dieta în caz de predominanţă a diareei

- evitarea alimentelor bogate în reziduuri, care balonează (în special în diareile prelungite): leguminoase, ceapă, varză, ridichi, cartofi, fructe crude în cantităţi mari;
- evitarea alimentelor grase care stimulează secreţia de colecistokinină: nuci, alune prăjite, ciocolată;
- evitarea băuturilor carbo-gazoase (balonează);
- evitarea alimentelor bogate în lactoză (laptele) sau cu potenţial laxativ: ceai, cafea, alcool, condimente;
- administrarea de levuri.

4. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

4.1. Tratamentul psihotrop – sedativele, anxioliticele (benzodiazepine) şi antidepresivele (AMITRIPTILINA, IMIPRAMINA, TRIMIPRAMINA) pot constitui adjuvante utile (cu efect analgetic independent de cel psihotrop), dar abuzul favorizează constipaţia!

4.2. Tratamentul simptomatic

4.2.1. Tratamentul colicilor abdominale

- prişniţe alcoolizate (în special seara);
- anticolinergice:
  - ° ATROPINĂ
  - ° PROPANTELINĂ
  - ° METIL-SCOPOLAMINĂ;
- antispastice musculotrope:
  - ° PAPAVERINĂ 1 tb (40 mg) × 4/zi
  - ° MEBEVERINĂ (Duspatalin) = derivat de tip papaverinic fără efect central – cîte 2 tb dimineaţa şi seara (1 tb = 100 mg);
- calciumblocante fără efect cardiovascular:
  - ° PINAVERIUM (Dicetel) 1 tb (50 mg) × 3-4/zi.

4.2.2. Tratamentul balonărilor şi al flatulenţei

- dietă nefermentescibilă;
- absorbante: CĂRBUNE ANIMAL 5 g/zi;
- tensioactive (pentru a scădea tensiunea superficială, favorizînd formarea bulelor mari de gaz care se elimină sau se absorb): DIMETILPOLIXILOXAN;
- fermenţi digestivi conţinînd doar amilază + tripsină + lipază (Mexaze, Pancreatin, Triferment) sau conţinînd în plus hemicelulază, bilă bovină (Cotazym, Panzcebil, Festal, Digestal) sau/şi bromelină – proteolitic forte extras din ananas (Nutrizym);
- derivaţi chinoleinici aseptizanţi (*atenţie:* administrarea mai mult de 4 săptămîni poate induce neuropatie mielooptică, de aceea unele farmacopee i-au scos din uz): CHLORQUINALDOL (Saprosan), CLIOQUINOL (Vioform).

4.2.3. Tratamentul constipaţiei (prezentă în special în forma spastică):

- activitate fizică (cît mai multă mişcare);
- evitarea abuzului de psihotrope;
- reeducarea defecaţiei (orar regulat);
- asigurarea de celulozice în dietă;
- laxative:
  - de volum (mucilaginoase hidrofile care îşi cresc volumul, crescînd stimularea mecanică):
    - ° METILCELULOZĂ (Colacel)
    - ° tărîţe
    - ° agar-agar
    - ° GALCORIH (din alge Carrageen): 2 linguriţe × 3/zi
  - osmotice:
    - ° SULFAT DE MAGNEZIU în administrare unică (5 g = laxativ, 30 g = purgativ)
    - ° MAGNEZIA USTA 1 g la o administrare
    - ° HIDROXID DE MAGNEZIU 1 tb (300 mg) × 4/zi
  - stimulante ale motilităţii intestinale:
    - ° ULEI DE RICIN 30 ml (1 priză/zi)
    - ° BISOCODYL (Laxadin) 2-3 cp (1 cp = 5 mg) administrate cu mult lichid în timpul mesei
    - ° seminţe de in (1-2 linguri dimineaţa, á jeun)
  - emoliente ale bolului fecal: ULEI DE PARAFINĂ 30 ml (o administrare pe zi)
  - antrachinone:
    - ° CORTEX FRANGULAE (ceai de coajă de cruşin)
    - ° CASCARA
    - ° SENNA
    - ° FENOLFTALEINĂ
    - ° GLYCEROL 3 linguriţe/zi
  - prokinetice (cu 30' înainte de mese):
    - ° METOCLOPRAMIDĂ (Reglan) 1 cp (10 mg) × 3/zi
    - ° DOMPERIDON (Motilium) 1 cp (10 mg) × 3/zi
    - ° CISAPRIDĂ (Coordinax) 1-2 tb (5-10 mg) × 3/zi.

N.B. a) constipaţia constituie adesea o preocupare obsesivă, de aceea se va sublinia necesitatea evitării abuzului de purgative iritante şi clisme;

b) constipaţia cu creşterea contractilităţii intestinale ar beneficia de calcium-blocante (NIFEDIPINĂ 20 mg/zi) şi nitraţi (ISOSORBIDDINITRAT 20 mg/zi), în timp ce constipaţia cu scăderea contractilităţii intestinale ar beneficia de colinergice (BETHANECHOL) şi eliberatori de acetilcolină (CISAPRIDA).

4.2.4. Tratamentul diareei

- repaus postprandial;
- excluderea dulciurilor concentrate, a sucurilor de fructe şi a laptelui;
- medicaţie:
  - alcaline
    - ° CARBONAT DE CALCIU 1 g × 4/zi
  - argile absorbante
    - ° CAOLIN 1 pachet (5 g) × 2/zi
    - ° DIOSMECTITA (Smecta) 1 pachet (3 g) × 3/zi
  - eubacterizarea florei saprofite cu LACTOBACILLUS

Scanned with OKEN Scanner

ACIDOFILUS (Omniflora, Ribolac) şi BACILUS SUBTILIS (Bactisubtil);
- aseptizare cu FTALILSULFATIAZOL 1-2 g × 3/zi
- opioizi
  - ° LOPERAMIDĂ (Imodium) 1 cps (2 mg) × 2-4/zi, descrescînd doza în funcţie de eficienţă
  - ° CODEINĂ 30 mg × 3/zi
- chelanţi biliari: COLESTIRAMINĂ 1-5 g × 3-4/zi
- calcium-blocanţi: NIFEDIPINĂ 20 mg/zi
- α_2-agonişti: CLONIDINĂ 0,1 mg × 2/zi.

N.B. Anticolinergicele pot agrava diareea!

Alte medicamente propuse în tratamentul colonului iritabil:
- antagonişti ai somatostatinei (OCTREOTID) cu efect inhibant al peptidelor gastrointestinale;
- analogi ai gonadotrophin-releasing-factor (LEUPRORELINA);
- antagonişti serotoninergici (GRANISETRON, ONDANSETRON, CILANSETRON) cu rol prokinetic.

Scanned with OKEN Scanner

33. CANCERELE COLO-RECTALE

DEFINIŢIE: neoplazii cu punct de plecare în mucoasa colo-rectală.

IMPORTANŢĂ:

Cancerul colo-rectal este o boală a ţărilor industrializate (exceptînd Japonia), unde constituie a doua cauză de deces prin cancer la bărbaţi (după cancerul pulmonar) şi a treia la femei (după cancerul mamar şi cel genital).

Incidenţa maximă: America de Nord – 51‰ de locuitori; în SUA: 155.000 de cazuri noi pe an (110.000 cancer colic şi 45.000 cancer rectal).

Incidenţa minimă: Brazilia, Africa neagră, India ≈ 2,5-3,7‰.

În România: 21‰ (5‰ colic şi 16‰ rectal).

RAPEL ANATOMO-PATOLOGIC

Forme macroscopice

- vegetante (predominant pe cec şi colonul ascendent), cu invazie tardivă;
- ulcerante (predominant pe transvers şi descendent);
- infiltrativ-stenozante (predominant pe descendent, sigmoid şi rect);
- coloide (predominant pe ascendent) – tumoră gelatinoasă, friabilă, sîngerîndă; apare în special la tineri.

Forme histopatologice

A. epiteliale

- adenocarcinom (95% din neoplaziile colo-rectale)
  - bine diferenţiat
  - slab diferenţiat (cu invazie precoce, deci malignitate ridicată)
- coloid (mucos), cu celule în "inel cu pecete";
- epidermoid (scuamos);
- schiros;
- neuroendocrin.

B. mezenchimale (rare)

- sarcoame;
- limfoame.

Localizări

25% – colon drept	cec	12%
	ascendent	19%
	transvers	10%
75% – colon stîng	descendent	6%
	sigmoid	23%
	joncţiune	8%
	rect	22%

Tabelul 33.1

Repartiţia anatomică a cancerelor colo-rectale

(după Shottenfeld & Fraume, 1982)

În 4% din cazuri pot exista cancere colonice multiple, sincrone sau succesive.

Extensia

Ritmul de creştere este în general lent (timp de dedublare = 4-6 luni)

- prin **invazie directă** – prin contiguitate sau continuitate (transversal, endoluminal) spre organele vecine
- pe **cale limfatică** (cea mai frecventă)
- pe **cale hematogenă** (venoasă – 80% pe cale portală): ficat, suprarenale, peritoneu, pleură, plămîn, ovare, os.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

1.1.1. Factorii de risc

- vîrsta peste 40 de ani (riscul se dublează la fiecare decadă);
- contextul familial:
  - polipoză adenomatoasă familială (sdr. Peutz-Jeghers, Turcot, Gardner)

Scanned with OKEN Scanner

- cancer colo-rectal ereditar non-polipos (sindroame Lynch I şi II)

primele două entităţi se regăsesc la 7% din cazuri!

- cancer colorectal (15% din cazuri la rudele de gr. I);

- antecedentele personale predispozante:
  - boli inflamatorii intestinale: rectocolita ulcerohemoragică, boala Crohn – dublează riscul de cancer
  - cancer de sîn, uter, ovar
  - polipoză adenomatoasă colo-rectală (polipi cu ∅ > 1 cm, mai ales multipli);
- dieta săracă în fibre vegetale şi cu exces de grăsimi şi glucide rafinate;
- expunerea profesională la azbest.

1.1.2. Sindroamele paraneoplazice asociate – relativ rare, dar revelatoare pentru neoplazii:

- dermatologice: acanthosis nigricans (*v. Cancerul gastric*);
- articulare: osteoartropatie hipertrofică pneumică, artrită reumatoidă;
- vasculare: sindrom Raynaud;
- neurologice: neuropatie senzitivo-motorie, ataxie;
- endocrine: sindrom Cushing, hiperparatiroidism.

1.1.3. Examenul clinic

1.1.3.1. Semne şi simptome generale

- modificări ale tranzitului intestinal:
  - tendinţă la constipaţie
  - tendinţă la diaree
  - alternanţă constipaţie/diaree;
- paloare (anemie feriprivă progresivă, fără cauză aparentă);
- reducerea apetitului;
- scădere ponderală progresivă → caşexie;
- hepatomegalie ± icter;
- adenopatii periferice.

1.1.3.2. Semne şi simptome legate de sediul şi mărimea tumorii

a) colonul drept (asimptomatic mult timp)

- diaree sau alternanţă diaree/constipaţie
- dureri în flancul/fosa iliacă dreaptă
- hemoragie digestivă inferioară
- masă tumorală palpabilă (tardiv), sensibilă, uneori mobilă;

b) colonul stîng (mai precoce simptomatic)

- constipaţie sau chiar sindrom ocluziv intermitent cu dureri acute, distensie abdominală, greaţă, vărsături
- scaune cu mucus şi sînge (amestecat);

c) rectul

- dureri şi rectoragii în cursul defecaţiei
- senzaţie de defecaţie incompletă, cu emisii frecvente şi parţiale
- tenesme urinare
- masă rectală palpabilă (tuşeul rectal este obligatoriu!) ± atingere perineală şi pelvină.

N.B. Afectarea anusului se manifestă prin sîngerări în afara defecaţiei, sînge la suprafaţa scaunului, incontinenţă rectală.

1.1.4. Datele biologice

1.1.4.1. Generale

- VSH accelerată;
- anemie hipocromă feriprivă;
- hemoragii oculte (*Hemoccult test* +, dar rezultatul negativ nu infirmă diagnosticul);
- hipoproteinemie, hipoalbuminemie;
- teste renale (uree, creatinină).

1.1.4.2. Markerii tumorali – au rol diagnostic redus, dar permit monitorizarea evoluţiei şi detecţia precoce a recidivei locale şi a metastazelor hepatice:

- antigenul carcinoembrionar (CEA) – deşi nespecific şi cu sensibilitate redusă, poate avea valoare prognostică (preoperator, peste 5 ng/ml la un nefumător semnifică prognostic defavorabil);
- CA 19-9;
- TAG-72.

1.1.5. Datele imagistice

1.1.5.1. Irigografia poate evidenţia:

- lacună neregulată cu imagini de semiton (forma vegetantă) ± nişă în lacună;
- nişă cu pereţi neregulaţi;
- stenoză (aspect tipic de "pantalon de golf" sau "cotor de măr").

Examenul în dublu contrast permite vizualizarea leziunilor mici şi al polipilor – sensibilitate ≈ 90%.

1.1.5.2. Rectoscopia/colonoscopia permit (după o pregătire adecvată) vizualizarea tumorii, biopsierea şi periajul pentru citologie, precum şi căutarea unei a doua leziuni (polipi, diverticuli etc.).

Colonoscopia constituie metoda cea mai valoroasă, permiţînd vizualizarea întregului colon pînă la valva ileocecală (proctosigmoidoscopul rigid investighează numai ultimii 30 cm), avînd o sensibilitate de 95-98%.

N.B. În prezent există tendinţa de a se renunţa la clisma baritată şi proctosigmoidoscopie în favoarea colonoscopiei!

1.1.5.3. Echografia endoscopică precizează:

- localizarea preoperatorie a tumorilor mari (în special rectale);
- gradul de extensie tumorală locală;
- indicaţia de operabilitate.

1.2. Confirmarea diagnostică

1.2.1. Examenul histopatologic al produsului de biopsie permite atît confirmarea aspectului maligh, cît şi precizarea tipului histopatologic şi al profunzimii invaziei.

1.2.2. Citologia exfoliativă (prin periaj) sau citologia sedimentului lichidului de spălătură endoscopică pot fi utile în cazurile stenozante care nu pot fi biopsiate.

Scanned with OKEN Scanner

2. DIAGNOSTICUL EXTENSIEI (stadializare)

Necesită:

- biopsie şi examen histopatologic (pentru aprecierea invaziei în grosimea peretelui);
- explorarea întregului colon (cancere metacrone);
- identificarea metastazelor şi invaziei organelor vecine prin:
  - echografie abdominală – metastaze ganglionare regionale şi la distanţă (retroperitoneale, hepatice, peritoneale)
  - computer-tomografie (toracică, abdominală, cerebrală)
  - scintigrafie osoasă
  - radiografie toracică
  - echografie endoscopică rectală şi vaginală.

Clasificarea tradiţională (Dukes, 1932)	Stadializarea actualizată Dukes-Turnbull
	Cancer *in situ*: limitat la epiteliu, nu invadează muscularis mucosae
Stadiul A – tumora invadează mucoasa/submucoasa sau muscularis propria, dar nu şi subseroasa	A: tumora este limitată la mucoasă sau submucoasă
Stadiul B – invazia subseroasei, seroasei sau organelor din vecinătate	B1: penetrarea muscularei proprii fără a o depăşi şi fără adenopatii B2: extindere în tot peretele colonului (seroasă → grăsime pericolică), fără adenopatii
Stadiul C – cu metastaze ganglionare	C2: B1 + adenopatii < 4 C2: B2 + adenopatii > 4
	D: metastaze la distanţă

Clasificarea Astler-Coller, 1958		
Stadiul		Supravieţuire la 5 ani
A	limitată la mucoasă, cu ganglioni negativi	90-100%
B1	extensie la muscularis mucosae, submucoasă, nu şi la subseroasă	65-85%
B2	extensie la întreg peretele intestinal, cu ganglioni neinvadaţi	60-70%
B3	extensie la organele adiacente, dar cu ganglioni neinvadaţi	55-65%
C1	B1 + ganglioni regionali invadaţi	40-50%
C2	B2 + ganglioni invadaţi	0-20%
C3	B3 + ganglioni invadaţi	0-20%
D	metastaze la distanţă	6-12 luni

Cea mai recentă clasificare este cea *TNM* a UICC din 1987 şi care tinde să le înlocuiască pe primele:

T = tumora primară

T0 = fără evidenţa tumorii primare;
Tx = tumora primară nu poate fi definită;
Tis = tumora "in situ";
T1 = tumora invadează submucoasa;
T2 = tumora invadează musculara proprie;
T3 = tumora invadează peretele până la subseroasă;
T4 = tumora invadează peritoneul visceral sau direct organele vecine.

N = afectarea ganglionilor regionali

Nx = nu se poate defini invazia ganglionilor regionali;
N0 = fără metastaze în ganglionii regionali;
N1 = metastaze în 1-3 ganglioni pericolici sau perirectali;
N2 = metastaze în > 4 ganglioni pericolici sau perirectali;
N3 = metastaze în oricare dintre ganglionii situaţi în lungul arterelor ileo-colice, colica stîngă, colica medie, mezenterica inferioară şi rectala superioară.

M = metastaze la distanţă

Mx = prezenţa metastazelor la distanţă nu poate fi probată;
M0 = fără metastaze la distanţă cunoscute;
M1 = metastaze la distanţă dovedite.

Clasificarea TNM a cancerului colo-rectal (American Joint Committee on Cancer)

Stadiul 0	Tis	N0	M0
Stadiul I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadiul II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Stadiul III	orice T	N1	M0
	orice T	N2-3	M0
Stadiul IV	orice T	orice N	M1

În general, supravieţuirea postoperatorie la 10 ani este de cca 50%.

Factorii prognostici:

- stadiul bolii este factorul cel mai important
  - I: 80-90% vindecare chirurgicală (fără terapie adjuvantă)
  - III: 55% supravieţuire la 3 ani, dar creşte la 70% cu chimioterapie adjuvantă;
- absenţa complicaţiilor locale (ocluzie, perforaţie);
- gradul de diferenţiere histologică;
- numărul ganglionilor regionali infiltraţi tumoral;
- numărul celulelor tumorale aflate în faza "S";
- gradul flow-citometric de aneuploidie;
- pierderea alelei cromosomului 18.

Scanned with OKEN Scanner

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Hemoragia digestivă inferioară

3.2. Ocluzia intestinală şi sindromul subocluziv

3.3. Perforaţia – rareori liberă în cavitatea peritoneală, de obicei penetraţie + fistulă în organele vecine.

3.4. Peritonita neoplazică

3.5. Supuraţia peritumorală prin infecţia ulceraţiilor poate evolua spre **perforaţie** şi **peritonită** generalizată, **septicemie**, **abcese** (hepatice, pulmonare, cerebrale), **tromboza venei cave inferioare**, **pileflebită**.

3.6. Metastazele ganglionare, hepatice, peritoneale, pleuro-pulmonare, osoase.

Cauza decesului:

- 50% – complicaţiile evolutive locale;
- 50% – metastazele în organele vitale.

4. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

4.1. Apendicita cronică

4.2. Tuberculoza intestinală

4.3. Boala Crohn

4.4. Rectocolita ulcerohemoragică

4.5. Boala hemoroidală

4.6. Diverticuloza colonică

4.7. Colonul iritabil

4.8. Corpii străini intracolici

4.9. Displaziile vasculare colonice

4.10. Polipii colonici benigni

În general, diagnosticul diferenţial porneşte de la:

- palparea unei formaţiuni tumorale;
- hemoragii digestive inferioare;
- anemie feriprivă de cauză neprecizată, dar cu hemotest pozitiv – ulcer gastric sau duodenal, cancer gastric, diverticuloză, parazitoze;
- tulburări de tranzit;
- sindrom ocluziv intermitent – pancreatită acută, colică biliară sau renală.

PROFILAXIE

1. PROFILAXIA PRIMARĂ – măsuri igieno-dietetice generale (*National Cancer Institute Guidelines*)

- reducerea consumului de grăsimi sub 30% din necesarul caloric;
- creşterea aportului de fibre (mn. 30 g/zi) prin creşterea consumului de fructe şi legume;
- combaterea obezităţii;
- reducerea consumului de alcool.

2. PROFILAXIA SECUNDARĂ

A. La persoanele cu risc mediu

1. **tuşeu rectal** anual după vîrsta de 40 de ani;
2. **hemoccult test** (excluzînd factorii de eroare alimentari, medicamentoşi: preparate marţiale, AINS, antioxidanţi, vitamina C) după vîrsta de 50 de ani;
3. **proctosigmoidoscopie flexibilă** la 3-5 ani la persoanele peste 50 de ani.

B. La persoanele cu risc crescut

1) Identificarea leziunilor precanceroase

- rectocolita ulcero-hemoragică şi boala Crohn cu evoluţii de peste 5 ani → colonoscopie periodică (la 2 ani) cu biopsii multiple din zonele modificate (în caz de displazie severă, intervalele de control vor fi scurtate);
- AHC de polipoză adenomatoasă ereditară → sigmoidoscopie anuală după vîrsta de 12 ani, cu colectomie în cazul depistării polipozei;
- AHC de sdr. Lynch (rude de gradul I) → colonoscopie la 1-2 ani după vîrsta de 25 de ani;
- AHC de cancer colo-rectal (mai ales la vîrste tinere, sub 40 de ani) → sigmoidoscopie + hemotest o dată pe an ± colonoscopie la 3-5 ani.

2) Ablaţia endoscopică sau laser-endoscopică (dimensiuni mici) a polipilor adenomatoşi sau colectomie parţială (cînd sunt numeroşi şi grupaţi) cu examinare histopatologică şi colonoscopie periodică:

- la 1-2 ani în caz de risc crescut de malignizare (polipi multipli, cu ∅ > 2 cm sau tumoră viloasă)
- la 3 ani în caz de risc mediu (polip unic sau polipi multipli cu ∅ = 1-2 cm)
- la 5 ani în caz de risc redus (1-2 polipi cu ∅ < 1 cm).

N.B. Polipul cu carcinom "in situ" se poate rezeca endoscopic, cu urmărire colonoscopică iniţial la 3-6 luni, apoi la 1 an.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Excizia largă a tumorii (cu margini sigure în ţesutul normal) + **limfadenectomia mezenterică maximă** constituie unica terapie universal acceptată şi eficientă dacă este aplicată în timp util. Procedeul depinde de sediu:

- tumorile extrarectale → hemicolectomie dreaptă, colectomie transversă, hemicolectomie stîngă sau sigmoidectomie;

Scanned with OKEN Scanner

- tumorile rectale:
  - înalte → rezecție pe cale anterioară, cu anastomoză termino-terminală
  - joase → rezecție perineală, cu sacrificarea rectului și colostomie permanentă;
- polipoza colică cu AHC de cancer colo-rectal → colectomie subtotală și ileo-proctostomie;
- metastazele hepatice beneficiază de rezecție chirurgicală (dacă nu sunt mai mult de 5), cu supraviețuire la 5 ani de 33%;
- metastazele pulmonare izolate beneficiază de asemenea de rezecție chirurgicală, cu supraviețuire la 5 ani de 25%.

2. RADIOTERAPIA

Adenocarcinoamele avînd radiosensibilitate redusă iar organele vecine (intestin, ficat, rinichi) fiind radiosensibile, administrarea de doze totale tumoricide este limitată.

În cancerul rectal însă radioterapia se utilizează atît preoperator, cît și postoperator:

- *preoperator* – în scopul diminuării tumorii și prevenirii recidivelor locale, în doze de mn. 30 Gy în 3 săptămîni → scade recidivele, dar nu crește supraviețuirea;
- *postoperator* – nu influențează semnificativ supraviețuirea.

3. CHIMIOTERAPIA

3.1. Chimioterapia sistemică

° 5-FLUOROURACILUL (antimetabolit pirimidinic fluorinat) este cel mai eficient agent citostatic (rata de răspuns = 5-20%):

- 500-600 mg/m²/zi în bolus i.v. × 3 zile consecutiv, o dată pe lună sau
- 1000 mg/m²/zi i.v. în perfuzie continuă × 5 zile/lună timp de 1 an (risc de leucotrombocitopenie, diaree, stomatită) sau în doze mici, continuu
- 300 mg/m²/zi × 6 săptămîni pe cateter central, cu pompă de perfuzie programabilă – ar avea o rată de răspuns de 30-40%.

Celelalte citostatice: FLUOXURIDINA, MITOMICINA C, METOTREXATUL, NITROZUREEA au rate de răspuns inferioare.

Combinațiile polichimioterapice nu s-au dovedit superioare în creșterea duratei de supraviețuire.

Noile citostatice (unele promițătoare ca rezultate preliminare) sunt:

- pirimidine fluorinate: TEGAFUR;
- inhibitori ai timidilat-sintetazei: TOMUDEX-RALITITREXED;
- inhibitori ai topoizomerazei I: IRINOTECAN, CPT-11;
- derivați de platină de generația III: OXALIPLATIN.

Biomodularea activității 5-fluorouracilului (creșterea activității prin facilitarea mecanismului de acțiune ar ameliora calitatea vieții, nu însă și supraviețuirea) se realizează prin asociere cu:

° ACID FOLINIC (Leucovorin) – stabilizează complexul timidilat-sintetază/5-FdUMP (metabolitul activ al 5-FU), crescîndu-i eficacitatea; *protocolul Mayo-Clinic* este cel mai utilizat (mai puțin toxic și mai ieftin): 5-FU 425 mg/m² + LV 20 mg/m² i.v. în bolus × 5 zile, repetat la 4-5 săptămîni = **tratamentul medicamentos de elecție actual al cancerului colo-rectal.**

° METOTREXAT – nu prezintă avantaje speciale și are toxicitate hematologică și asupra mucoasei.

° INTERFERON-α – inhibă timidilat-sintetaza, facilitînd conversia 5-FU în FdUMP; protocolul cel mai utilizat: 5-FU 650 mg/m² × 5 zile consecutiv + IFNα 9 mil/zi s.c. × 3 săptămîni; răspuns: 25-40% din cazuri, efecte secundare: leucopenie, diaree, febră, astenie, mialgii; nu este o alternativă recomandabilă curent.

3.2. Chimioterapia regională

Ficatul fiind sediul predilect al metastazelor, se pot administra cantități crescute de citostatice direct în vena portă sau în artera hepatică (preferabil, deoarece vascularizația metastazelor este predominant arterială) prin cateterism arterial cu pompă portabilă.

° FLUORODEOXIURIDINA (derivat pirimidinic fluorinat)

Mod de administrare: 0,15 mg/kgc/zi × 14 zile/lună.

Eficacitate (rata de răspuns a metastazelor): 40% (dar fără ameliorare semnificativă a supraviețuirii generale).

Toxicitatea hepatică se urmărește prin dozarea TGP, FA, bilirubinei; asocierea cu DEXAMETAZONA crește toleranța hepatică; în cazul apariției colangitei sclerozante, tratamentul se suprimă!

3.3. Chimioterapia adjuvantă

Pacienții în stadiile II-III TNM (B-C Dukes) au risc crescut de recidivă post-cură chirurgicală radicală, de aceea chimioterapia adjuvantă constituie o conduită logică.

Eficiența maximă a fost obținută cu combinația 5-FU + LEVAMISOL: scădere cu 40% a recidivelor și cu 33% a mortalității la 5 ani postoperator pentru pacienții aflați în stadiul III TNM – Dukes C – nu și în stadiul II TNM – Dukes B.

PROTOCOL

5-FLUOROURACIL 450 mg/m²/zi i.v. × 5 zile, apoi, din ziua a 28-a, cîte 450 mg/m²/săptămînă + LEVAMISOL 50 mg p.o. × 3/zi × 3 zile/săptămînă
Durata totală a tratamentului = 1 an.

Efecte secundare:

- greață, vărsături;
- leucopenie;
- artro-mialgii;
- sindrom cerebelos;
- FA↑, CEA↑.

Scanned with OKEN Scanner

În afara acestui tratament declarat standard în SUA, ar mai fi eficientă asocierea 5-FU + LEUCOVORIN (studiu comparativ în curs de desfășurare).

În cancerul colo-rectal se folosește aceeași chimioterapie adjuvantă; combinația chimioterapie/radioterapie adjuvantă pare de asemenea promițătoare:

- la mn. 3 săptămîni post-operator → 5-FU 500 mg i.v. × 3 zile consecutiv, repetat în ziua 28;
- în ziua 56 de la începutul chimioterapiei → RADIOTERAPIE 50 Gy (5 ședințe de 200 cGy/săptămînă × 6 săptămîni) + 5-FU 400 mg/m²/zi i.v. în bolus × 5 zile consecutiv (început concomitent cu radioterapia și repetat în ultima săptămînă de chimioterapie);
- la o lună și la 2 luni post-radioterapie → 5-FU 400 mg/m²/zi i.v. în bolus × 5 zile.

Această secvență implică o toxicitate crescută (efecte secundare severe în 16% din cazuri), complianță redusă (65%), dar eficacitate crescută față de radioterapia izolată (rezultate preliminare).

4. IMUNOTERAPIA

Imunoterapia nespecifică nu a dovedit eficiență, dar utilizarea de anticorpi monoclonali (Ac 17-1) pare a crește supraviețuirea.

Scanned with OKEN Scanner

34. HEPATITELE CRONICE

DEFINIŢIE: afecţiuni inflamatorii cronice ale ficatului iniţiate de factori etiologici variaţi şi avînd ca substrat histopatologic leziuni de necroză şi fibroză, cu o evolutie de minimum 6 luni, fără tendinţă la vindecare.

Termenul este introdus de Rössle pe baza **puncţiei biopsie hepatică (PBH)** care le diferenţiază de ciroza hepatică prin absenţa regenerării nodulare şi al dezorganizării citoarhitectonicii.

RAPEL PATOGENIC

Indiferent de agentul cauzal, leziunile hepatice s-ar produce predominant prin mecanisme imunologice (în special celulare) responsabile atît de necroza hepatocitară şi de inflamaţia portală, cît şi de fibroza consecutivă.

Celulele hepatice stelate sunt sursa principală de matrice extracelulară (MEC) în fibrogeneza hepatică, ele sintetizînd colagen, glicoproteine şi proteoglicani.

Celulele endoteliale sinusoidale coparticipă producînd fibronectină şi activînd TGF-β1 – factor care amplifică fibrogeneza realizată de celulele stelate.

Activarea celulelor stelate constituie placa turnantă a fibrogenezei, procesul desfăşurîndu-se în două faze (după Friedman, 2000):

I. **Faza de iniţiere** – hepatocitele agresate şi celulele Kupffer produc peroxizi lipidici, iar celulele endoteliale sinusoidale produc citokine şi mediatori ai inflamaţiei.

II. **Faza de perpetuare** – asociază fenomene multiple:
- degradarea matricei bazale (prin creşterea metal-proteinazelor matriceale şi prin scăderea producerii de inhibitori ai acestora);
- vasoconstricţie (consecutivă unui fenomen de up-regulation a producerii de endotelină-1);
- chemotaxie (ca răspuns la PDGF);
- eliberare de chemoatractanţi leucocitari (MCP-1, IL-10, CSF) care amplifică răspunsul inflamator;
- proliferare atît prin inducţia receptorilor PDGF, cît şi printr-un fenomen de up-regulation al mitogenilor (PDGF autocrin, HCF, IGF);
- fibrogeneza propriu-zisă, consecinţă a creşterii activităţii TGFB în urma hipersecreţiei şi hiperactivării citokinelor.

În cazul particular al hepatitei autoimune, factorii de mediu (virali, medicamentoşi, toxici) amplifică imunoreactivitatea faţă de autoantigenii hepatocitari, anomaliile funcţiei imunoregulatoare părînd a fi condiţionate genetic.

CLASIFICARE

Vechea clasificare utilizată în practică se baza pe criterii clinice, histopatologice şi prognostice, cel histopatologic fiind definitoriu:
- hepatită cronică persistentă (benignă, neprogresivă)
- hepatită cronică lobulară
- hepatită cronică activă (agresivă)

fără să excludă posibilitatea virării dintr-o formă într-alta.

Actualmente, precizarea etiologiei este considerată obligatorie, conduita terapeutică (în special tratamentul patogenic) fiind diferită.

Hepatitele cronice virale
- ▲ hepatita cronică virală B (HVB)
- ▲ hepatita cronică virală C (HVC)
- ▲ hepatita cronică virală D (HVD)

Hepatitele cronice autoimune (HAI)

Bolile metabolice hepatice
- ▲ hemocromatoza
- ▲ boala Wilson
- ▲ deficitul de alfa$_1$-antitripsină

Hepatita cronică medicamentoasă

Hepatitele cronice idiopatice (criptogenetice)

N.B. Ciroza biliară primitivă nu poate fi inclusă întrucît leziunea iniţială este la nivelul căilor biliare; ciroza alcoolică are trăsături clinice şi patogenice diferite.

Tabelul 34.1
Clasificarea etiologică a hepatitelor cronice
(*International Working Party*, 1995)

Scanned with OKEN Scanner

Vechea şi noua clasificare pot fi însă legate şi reconciliate (Dienstag & Isselbacher, 1998):

Clasificarea clasică	Clasificarea modernă	
	Grad (activitate)	Stadiu (fibroză)
HC persistentă	A1	F0 sau F1
HC lobulară	A1 sau A2	F1
HC activă	A1 sau A2 sau A3	F1 sau F2 sau F3

Deci HC activă poate prezenta întreg spectrul de activitate (grade) şi fibroză (stage), acesta din urmă excluzînd doar fibroza mutilantă, cu dezorganizarea citoarhitectonicii, caracteristică cirozei.

Aprecierea evolutivităţii şi severităţii se face pe criterii:

- clinice
- biologice – intensitatea sindroamelor hepatopriv, hepatocitolitic, de hiperactivitate mezenchimală, colestatic, precum si gradul hipersplenismului
- histologice

folosindu-se *SCORUL KNODELL-ISHACK* (1981) care se bazează pe cele patru leziuni principale (*Tabelul 34.2*) pe care le cuantifică:

1. necroza parcelară (*piece-meal necrosis* = PMN)
2. necroza lobulară (*bridging necrosis* = BN)
3. inflamaţia portală (*SPP = spaţiul periportal*)
4. fibroza.

ASPECT HISTOPATOLOGIC	SCOR
I. Necroză periportală, necroză extensivă	
Absentă	0
PMN discretă	1
PMN moderată (< 50% din circumferinţa majorităţii SPP)	3
PMN marcată (> 50% din circumferinţa majorităţii SPP)	4
PMN moderată + BN	5
PMN moderată + BN	6
Necroze plurilobulare	10
II. Necroză intralobulară	
Absentă	0
Discretă (< 1/3 din lobul)	1
Moderată (1/3-2/3 din lobul)	3
Marcată (> 2/3 din lobul)	4
III. Inflamaţie periportală	
Absentă	0
Discretă (< 1/3 din SPP)	1
Moderată (1/3-2/3 din SPP)	3
Marcată (> 2/3 din SPP)	4
IV. Fibroză	
Absentă	0
Expansiune fibroasă portală (*portal fibrosis*)	1
Expansiune fibroasă extensivă portoportală sau portocentrală (*bridging necrosis*)	3
Ciroză	4

Tabelul 34.2
Scorul Knodell-Ishack

Deşi criticabil (pentru folosirea aceluiaşi punctaj pentru leziuni cu semnificaţie distinctă), scorul Knodell-Ishack este esenţial pentru recomandarea şi monitorizarea tratamentului cu Interferon.

Pentru a disocia fibroza de gradul de activitate s-a recomandat *SCORUL METAVIR* (*Tabelul 34.3*):

GRADUL DE ACTIVITATE		GRADUL FIBROZEI	
Fără activitate	A0	Fără fibroză	F0
Activitate minimă	A1	Fibroză portală	F1
Activitate moderată	A2	Fibroză porto-septală	F2
Activitate severă	A3	Fibroză septală	F3
		Ciroză	F4

Tabelul 34.3
Scorul Metavir*

*Interpretare practică:

	Knodell	*Metavir*
Ficat normal	0-2	A0F0
Hepatită cronică activă	≥ 10	A ≥ 3
Tratament antiviral (indicaţie)	≥ 5	A ≥ 2

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Circumstanţele diagnosticării

- prezentare la medic pentru:
  - simptome generale: astenie, tulburări de somn
  - simptome dispeptice: inapetenţă, jenă şi balonări postprandiale în hipocondrul drept, greaţă, intoleranţe alimentare, tulburări de tranzit
  - hemoragii mucoase: gingivoragii, epistaxis;
- depistarea unei hepatosplenomegalii sau a unor teste hepatice alterate, cu ocazia unui examen medical pentru o afecţiune intercurentă sau pentru evaluarea stării de sănătate (la angajare, contracte de asigurare etc.);
- depistarea unor teste serologice virale pozitive cu ocazia unei donări de sînge (VHB sau VHC);
- control periodic la persoane cu hepatite acute sau transfuzii în antecedente.

1.2. Prezumţia clinică

Examenul clinic poate decela:

- echimoze, purpură;
- limbă şi buze carminate;
- tulburări menstruale şi de fertilitate;
- ginecomastie, atrofie testiculară, tulburări de dinamică sexuală (TDS);
- tulburări de nutriţie, atrofie musculară;
- steluţe vasculare la nivelul toracelui şi membrelor superioare;

Scanned with OKEN Scanner

- eritem tenar şi hipotenar, contractură a aponevrozei palmare (Dupuytren);
- reducerea pilozităţii la bărbaţi, hirsutism la femei;
- unghii friabile, leuconichie;
- hepatomegalie moderată, sensibilă la palpare, de consistenţă crescută;
- splenomegalie moderată;
- edeme şi ascită minime (pasagere, curabile) prin infiltrate inflamatorii periportale.

1.3. Prezumţia paraclinică

1.3.1. Alterarea probelor funcţionale hepatice de rutină (dar normalitatea acestora nu infirmă diagnosticul):

- creşterea nivelului aminelor de transferare: TGP, TGO;
- creşterea γ-GTP;
- creşterea fosfatazei alcaline;
- hiperbilirubinemie;
- hiposerinemie;
- hipergamaglobulinemie.

1.3.2. Alterarea testelor de hemostază – survine în caz de deficit funcţional hepatic important:

- hipofibrinogenemie;
- timp de protrombină alungit (factorii II, V, VII, X).

1.3.3. Alterările hematologice

- anemie hemolitică;
- anemii macrocitare;
- pancitopenie prin hipersplenism.

1.4. Confirmarea histopatologică

Puncţia biopsie hepatică (PBH) este examenul esenţial care permite:

❖ confirmarea diagnosticului;
❖ aprecierea severităţii inflamaţiei şi necrozei şi a gradului de activitate (*grading*);
❖ aprecierea gradului de fibroză consecutivă (*staging*).

Confirmarea diagnosticului se bazează pe coexistenţa, în grade variate de intensitate, a următoarelor modificări:

◊ **infiltrate inflamatorii** limfoplasmocitare periportale şi septale;
◊ **necroză hepatocitară:**
  – parcelară (*piece-meal necrosis*) la limita dintre parenchim şi ţesutul conjunctiv
  – extensivă, confluentă (*bridging necrosis*), unind spaţiile venoase centrolobulare cu cele portale;
◊ **fibroză** predominant periportală, fără distrugerea citoarhitectonicii lobulare.

2. DIAGNOSTICUL FORMEI CLINICO-EVOLUTIVE

2.1. Hepatita cronică persistentă

2.1.1. Prezumţia clinico-biologică

- antecedente semnificative:
  – consum etanolic cronic
  – hepatită virală
  – contact cu toxice;
- acuze absente sau minore:
  – astenie
  – jenă în hipocondrul drept
  – sindrom dispeptic biliar;
- hepatomegalie moderată, nedureroasă (doar în 50% din cazuri);
- alterări biologice minore:
  – TGP creşte moderat (sub 2 × limita superioară a normalului) şi pasager (3-10 zile)
  – hiper-γ-globulinemie moderată (< 22 g/l)
  – retenţie moderată de BSP.

2.1.2. Confirmarea histopatologică (PBH = unica modalitate de confirmare a diagnosticului!)

- leziuni inflamatorii minime – infiltrat histio-limfo-plasmocitar limitat la spaţiile porte (procesul necroinflamator nu se extinde intralobular);
- discretă fibroză portală – fără a depăşi limitanta – apreciată drept 0 sau 1;
- aranjare a hepatocitelor în "pietre de pavaj" ("cobblestone"), sugerînd regenerare;
- tabloul rămîne staţionar timp de mai mulţi ani.

2.2. Hepatita cronică lobulară

În plus faţă de inflamaţia periportală, prezintă focare de necroză şi inflamaţie intralobulară (asemănător cu aspectul din hepatita acută lent regresivă). Membrana limitantă rămîne intactă, fibroza periportală este modestă (F_1), activitatea inflamatorie uşoară sau moderată, iar arhitectura lobulară păstrată.

Poate evolua uneori cu pusee de activitate (citolitic şi histopatologic) sau virare spre hepatită cronică activă şi ciroză (în special în cazul etiologiei virale).

În rest, clinic şi histopatologic, este similară hepatitei cronice persistente, unii autori considerînd-o drept o variantă a acesteia.

2.3. Hepatita cronică activă

2.3.1. Prezumţia clinică

Este mult mai fermă, tabloul fiind bogat, deşi nespecific (*atenţie!* un tablou clinic frust sau absent *NU* exclude agresivitatea!):

- tulburări dispeptice: scăderea apetitului, greaţă, vărsături bilioase, balonări postprandiale, intoleranţe alimentare, tulburări de tranzit;
- jenă în hipocondrul drept (postprandial, după eforturi fizice) – hepatomegalie (ficat cu consistenţă crescută, sensibil la palpare);
- splenomegalie moderată;
- tulburări neuropsihice: astenie fizică, intelectuală şi sexuală, somnolenţă sau insomnie, cefalee;
- sîngerări minore (gingivoragii, epistaxis, hematoame la traumatisme minime);
- icter hepatocelular, hemolitic (autoimun) sau mecanic (prin compresia canaliculelor hepatice de către infiltra-

Scanned with OKEN Scanner

tul inflamator);
- tulburări cutaneo-mucoase: eritem palmar, steluțe vasculare, ragade, limbă roșie;
- afectarea fanerelor: unghii friabile, părul nu se albește și este friabil;
- coafectare sistemică multiplă (extrahepatică):
  - cutanată: vitiligo, eritem nodos, urticarie, facies lupic, sindrom Sjögren – sugerînd mecanism imun
  - hematologică: citopenii
  - endocrină: amenoree, hirsutism, atrofie testiculară, ginecomastie, tulburări de libido și potență, scăderea toleranței la glucide, obezitate, osteoporoză
  - digestivă: rectocolită ulcero-hemoragică, pancreatită cronică
  - renală: glomerulopatii
  - nervoasă: polinevrite
  - pulmonară: infiltrate fugace, pleurezii.

2.3.2. Confirmarea diagnosticului

2.3.2.1. Criteriile biologice

Asocierea celor patru sindroame hepatice descrise de Fiessinger este sugestivă:

a) *sindromul de insuficiență hepato-celulară* (hepatopriv):
- hiposerinemie
- hipofibrinogenemie
- scăderea indicelui Quick (prin scăderea factorilor II, V, VII, X ai coagulării)
- scăderea toleranței la glucide
- scăderea colesterolului esterificat;

b) *sindromul de hepatocitoliză:*
- creșterea TGP peste 4 × limita superioară a normalului
- hipersideremie
- hiperciancobalaminemie;

c) *sindromul bilioexcretor* (colestatic):
- hiperbilirubinemie conjugată
- creștere moderată a fosfatazei alcaline și a γ-GTP;

d) *sindromul de hiperactivitate mezenchimală:*
- VSH accelerată
- hiperproteinemie prin hiper-γ-globulinemie (> 25 g/l)
- hiperimunoglobulinemie.

2.3.2.2. Criteriile morfologice

- infiltratul inflamator periportal se extinde intralobular (în HC autoimună conține și plasmocite), gradul activității putînd varia de la ușor la sever;
- necroza hepatocitară de la periferia lobulului erodează limitanta, realizînd aspectul de "piecemeal necrosis", iar, în formele severe, "bridging necrosis" (aspect corelat cu progresia spre ciroză) între aria periportală și cea centrolobulară, asociat cu colapsul rețelei de reticulină (colapsul multilobular anunță prăbușirea funcției hepatocitare);
- fibroza poate fi ușoară, moderată sau severă, intra- și interlobulară, înconjurînd canaliculele biliare; apariția ulterioară a pseudolobulării (prin fibroză mutilantă) și regenerarea hepatică nodulară haotică vor marca trecerea în stadiul de ciroză.

3. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Încadrarea etiologică presupune extinderea investigațiilor, testele serice orientative minime fiind:
- AgHBs și AcHVC pentru etiologia virală;
- sideremia și feritinemia pentru hemocromatoză;
- ceruloplasminemia pentru boala Wilson.

N.B. Diagnosticul etiologic trebuie să preceadă PBH.

4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

4.1. Hepatita virală acută formă prelungită – debut acut, sindrom de hepatocitoliză mult mai intens (TGP > 500 UI/l), durata evoluției sub 6 luni.

4.2. Hepatita acută medicamentoasă = apariția asteniei, greței, hepatalgiilor ± icter și prurit în timpul unui tratament medicamentos, la intervale variabile de la începutul acestuia (1 săptămînă → 3 luni); biochimic, pot fi identificate:
- *forma citolitică* – TGP crescut (dar CPK normal), cu raport TGP/FA ≥ 5;
- *forma colestatică* – hiperbilirubinemie conjugată și FA crescută, cu raport TGP/FA < 2.

Criteriul cronologic este decisiv pentru afirmarea diagnosticului:
- apare la administrarea medicamentului
- cedează la suspendarea administrării
- reapare la reluarea administrării.

4.3. Steatoza hepatică etanolică – hepatomegalie fără consistență net crescută, de obicei asimptomatică, la consumatorii de etanol atestați.

4.4. Ciroza hepatică compensată – doar PBH și laparoscopia pot trança diagnosticul, restul indiciilor clinice (consistența dură a ficatului) și paraclinice fiind orientative.

4.5. Hiperbilirubinemia posthepatitică reziduală – persistă izolat la 12-18 luni de la debutul hepatitei acute.

PROFILAXIE

1. Prevenirea apariției hepatitei acute și tratamentul corect al acesteia, cu reluarea activității, după o convalescență de mn. 2-3 luni, doar în prezența criteriilor de vindecare, cu o dispensarizare ulterioară de mn. 1 an.

Criterii prezumtive de vindecare:

a) clinice:
- decolorarea tegumentelor și sclerelor;
- revenirea apetitului;
- dispariția asteniei si a acuzelor dispeptice;
- normalizarea dimensiunilor splinei și ficatului;

Scanned with OKEN Scanner

b) biologice – normalizarea:
- TGP;
- bilirubinemiei;
- electroforezei.

c) morfologice – PBH creşte siguranţa afirmării vindecării.

2. Restrîngerea consumului de medicamente hepatotoxice:
- fenotiazine;
- hidantoină;
- paracetamol;
- metiltiouracil;
- izoniazidă;
- rifampicină;
- metildopa;
- mercaptopurină;
- metotrexat;
- antalgice;
- sedative.

3. Evitarea consumului abuziv de alcool şi a substanţelor industriale hepatotoxice

4. Screening-ul unei categorii cît mai mari de populaţie pentru depistarea formelor subclinice (majoritatea ignorate).

5. Vaccinarea – imunoprofilaxia se poate face numai pentru hepatita virală B, cu efect de amplificare a creşterii AcHBs; administrarea prealabilă de antivirale ar creşte răspunsul imunologic la vaccinare.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE PERSISTENTE

1.1. Tratamentul igieno-dietetic este esenţial:
- evitarea eforturilor fizice epuizante, excesive (peste 8h) sau nocturne;
- evitarea contactului profesional cu substanţe hepatotoxice;
- alimentaţie completă şi echilibrată, vitaminizată, suficientă caloric, dietetic preparată, administrată în prînzuri mici, la ore regulate, şi individualizată în funcţie de preferinţe sau restricţii dietetice determinate de alte afecţiuni;
- excluderea băuturilor alcoolice;
- alimente nerecomandabile:
  - alimente vechi sau conservate
  - afumături şi mezeluri afumate
  - brînzeturi fermentate
  - vînat (carnea fezandată)
  - carnea grasă (porc, raţă, gîscă)
  - peşte gras, icre
  - maioneze, prăjeli, rîntaşuri.

1.2. Tratamentul medicamentos este inutil şi chiar nociv (orice medicament solicită capacitatea hepatică de detoxifiere).

1.3. Dispensarizarea cu control clinic şi biologic bianual pentru a surprinde eventualul viraj spre HCA (1-10% din cazuri).

2. TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE ACTIVE

2.1. Tratamentul igieno-dietetic

2.1.1. **Repausul la pat** în timpul perioadelor evolutive (cu icter şi febră) timp de cca o lună, vizînd următoarele efecte:
- activarea irigaţiei hepatice;
- antiinflamator şi antinecrotic;
- favorizarea regenerării hepatice.

În formele severe se recomandă regim de spitalizare periodică, iar în celelalte forme 12-14 ore de repaus la pat zilnic, permiţînd în perioadele de remisiune – în formele uşoare – o activitate profesională cu program redus şi fără expunere la surmenaj şi eforturi fizice mari.

2.1.2. **Dieta de cruţare hepatică** (principiile generale au fost expuse la HCP) → *excluderea consumului de etanol* constituie cheia de boltă a întregii terapii.

2.2. Tratamentul etiologic şi patogenic va fi detaliat la fiecare formă etiologică.

I. HEPATITA CRONICĂ AUTOIMUNĂ

DEFINIŢIE: hepatitele cronice autoimune (HAI) apar ca urmare a pierderii toleranţei imunologice la ţesutul hepatic autolog.

IMPORTANŢĂ: 20% din totalul hepatitelor cronice în Europa de Vest – 10% tip 1, 5% tip 2, 5% tip 3 (tipul 2 fiind predominant la copii!).

RAPEL ETIOPATOGENIC

Predispoziţia genetică ar asocia un răspuns imun aberant (scăderea activităţii imunosupresoare a LyT) şi anomalii în sistemul complementului (corelate cu haplotipul HLA A_1, B_8, DR_3, DR_4).

Factorii exogeni ar interveni ca triggeri ai procesului autoimun: virusuri hepatitice, virusuri herpetice, medicamente (fenobarbital, paracetamol, metildopa).

Scanned with OKEN Scanner

PARTICULARITĂŢI DIAGNOSTICE

- afectează în special femeile tinere (sub 40 de ani);
- debutul este acut, fulminant în 50% din cazuri, în celelalte situaţii fiind insidios, diagnosticul precizîndu-se de obicei odată cu apariţia cirozei şi a semnelor de decompensare (25% din cazuri);
- coafectare multisistemică bogată (tiroidită autoimună, sindrom Sjögren, anemie hemolitică autoimună, purpură trombocitopenică etc.) în 15% din cazuri;
- absenţa markerilor virali;
- Ac antitisulari adesea prezenţi (inclusiv la membrii sănătoşi ai familiei pacientului):
  - Ac anti-FMN (mai precis anti-actină);
  - Ac anti-ADN
  - Ac anti-mitocondriali
  - Ac anti-LKM (*liver-kidney microsomal*) orientaţi împotriva sistemului enzimatic citocrom-microsomal de metabolizare a drogurilor;

  N.B. Au mai fost descrişi şi alţi autoAc cu semnificaţie încă neclară: antisialoglicoproteină receptor, anti-citoplasmă neutrofilică, antihistone etc.).
- creşterea aminotransferazelor (> 2 × N în formele medii, > 5 × N în formele severe) şi a γ-globulinelor este prezentă în HAI chiar şi în absenţa autoAc;
- evoluţia spre ciroză este obişnuită (supravieţuire 15-20% la 5 ani în cazurile netratate şi 60-65% la 10 ani în cazurile tratate);
- complicaţiile survin odată cu decompensarea cirozei;
- diagnosticul pozitiv este, în ultimă instanţă, de excludere (a celorlaltor etiologii).

N.B. Sunt conturate **4 tipuri de HAI** (dar caracteristicile clinice, biologice şi histopatologice sunt asemănătoare):

Tipul I (clasic):
- apare în special la femei (70% din cazuri) de vîrstă tînără (sub 40 de ani);
- debut adesea acut (40% din cazuri);
- diagnosticul este adesea tardiv, în stadiul de ciroză (în 25% din cazuri);
- manifestări multisistemice autoimune (15% din cazuri);
- Ac anti-ADN şi Ac anti-FMN prezenţi.

Tipul II:
- afectează în special sexul feminin (90% din cazuri);
- apare şi la copii (2-14 ani);
- debut adesea acut (50% din cazuri);
- diagnosticul este frecvent tardiv, în stadiul de ciroză constituită (50% din cazuri);
- manifestări multisistemice autoimune frecvente (40%);
- Ac anti-LKM1 prezenţi;
- prezenţa markerilor virali pentru infecţia cu virus hepatitic C diferenţiază subtipul IIb de subtipul IIa (în care aceşti markeri sunt absenţi); în subtipul IIb se recomandă terapia cu INTERFERON.

Tipul III prezintă caracteristicile tipului I, identificîndu-se prin prezenţa Ac anti-Ag solubile ale ficatului (ASLA) dirijaţi împotriva citokeratinelor (8 şi 18).

Tipul IV prezintă izolat Ac anti-FMN doar.

PARTICULARITĂŢI TERAPEUTICE

OBIECTIVE:

1) dispariţia autoanticorpilor în sînge;
2) normalizarea TGP şi a γ-globulinelor;
3) regresia histologică (pînă la un aspect de hepatită cronică persistentă).

Corticoterapia constituie tratamentul de bază: PREDNISON 60 mg/zi × 7 zile, reducînd ulterior cu 10 mg/săpt. pînă la doza de întreţinere de 20 mg/zi care va fi menţinută timp de 6 luni. Asocierea de AZATHIOPRINĂ 1,5 mg/kgc/zi permite reducerea dozei de prednison la jumătate. *Tratamentul de întreţinere* se poate face în acest caz cu PREDNISON 10 mg/zi + AZATHIOPRINĂ 50 mg/zi. Terapia în regim alternativ (doze duble administrate la 2 zile) ar da rezultate mai slabe. Unii autori consideră că tratamentul de întreţinere se poate face şi cu AZATHIOPRINĂ 1,5 mg/kgc/zi în monoterapie.

În formele rezistente la corticoterapie (20% din cazuri) se pot încerca:

1. CICLOSPORINĂ, 6-MERCAPTOPURINĂ, ACID URSODEZOXICOLIC (eficienţa în curs de evaluare);
2. transplant hepatic, in extremis, în caz de alterare a stării generale (cu rezultate bune, rareori citîndu-se reapariţia HAI).

II. HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C

Infecţia cu virus hepatitic C este extrem de răspîndită (peste 500 de milioane de cazuri în lume). Hepatita acută C are o mortalitate redusă (≈ 1%), dar se cronicizează în cca 50% din cazuri, dintre care 20% progresează ulterior spre ciroză sau cancer hepatic după 20-30 de ani de evoluţie (de aceea, în unele ţări, reprezintă principala indicaţie pentru transplant hepatic).

Mod de contaminare (în ordinea incidenţei):
- transfuzii;
- toxicomani;
- materno-fetal;
- familial;
- profesional;
- incert.

Scanned with OKEN Scanner

Grupe de risc şi prevalenţă:
- hemofilici (70-90%);
- toxicomani (70%);
- dializaţi cronic şi politransfuzaţi (10-60%);
- pacienţi cu transplant (25-30%);
- purtători sero-pozitivi de HIV;
- personal medical.

PARTICULARITĂŢI DIAGNOSTICE

Prezumţia clinică poate fi sugerată de:
- apartenenţa la grupa de risc;
- elemente clinice în general necaracteristice (dar, asociate, pot fi sugestive):
  - scăderea apetitului
  - astenie trenantă
  - acuze dispeptice (coafectare duodeno-pancreatică)
  - artro-mialgii
  - hepatomegalie moderată, de consistenţă fermă
  - splenomegalie gradul I;
- mai sugestive ar fi:
  - manifestări extrahepatice autoimune: vasculite, crioglobulinemii mixte, glomerulonefrită membrano-proliferativă, sdr. Sjögren
  - porfirie cutanată
  - agranulocitoză, anemie aplastică.

Diagnosticul infecţiei cu virus C:

❖ testele ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) evidenţiază AcHVC plasmatici (testele de generaţia a III-a au o sensibilitate de cca 80%);

❖ RIBA (*recombinant immunoblast assays*) identifică prezenţa Ac faţă de epitopii HVC;

❖ PCR (*polimerase chain reaction*) evidenţiază ARN-HVC, reprezentînd metoda cea mai sensibilă de diagnostic; se pozitivează din a doua săptămînă de infecţie şi constituie un marker important de urmărire a eficacităţii tratamentului şi a evolutivităţii (prezenţa ARN-HVC indică infecţie activă).

N.B. Pacienţii cu hepatită cronică virală C rămîn cu Ac HVC prezenţi toată viaţa (seropozitivitatea nu semnifică activitate!).

Diagnosticul afectării hepatice:

◊ **biochimic:** TGP > 2,5 × N (dar valorile normale NU exclud diagnosticul de hepatită cronică virală C!);

◊ **histopatologic (PBH):**
- agregate limfocitare în spaţiile porte ± foliculi
- afectare canaliculară (colangită)
- degenerescenţă hepatocitară pînă la necroză.

N.B. Scorurile Knodell şi Metavir sunt utile pentru stabilirea indicelui de activitate şi pentru urmărirea eficienţei tratamentului.

PARTICULARITĂŢI TERAPEUTICE

OBIECTIVE:

1) eliminarea ARN-HVC;
2) blocarea hepatocitolizei (normalizarea TGP);
3) ameliorarea tabloului histologic;
4) obţinerea remisiunii "susţinute" (minimum 5 ani), ceea ce presupune stoparea evoluţiei spre ciroză.

Antiviralele (α-interferonul şi ribavirina) constituie actualmente tratamentul de bază.

I. Sistemul interferon cuprinde trei familii de molecule glicoproteice (α, β şi γ) şi reprezintă un mijloc de luptă natural al organismului împotriva agenţilor virali, microbieni, tumorali şi, în general, contra oricăror antigene străine; astfel se explică ideea utilizării în diferite afecţiuni, inclusiv în hepatitele virale C. Efecte: antiviral, imunoregulator, antiproliferativ.

° α-INTERFERON

Principiu: citokine care acţionează direct (blocînd replicarea virală şi prevenind dispersarea virusurilor prin scăderea ADN-HVC) şi indirect (tardiv activează şi recrutează LyT citotoxice, eliminînd hepatocitele alterate – astfel explicîndu-se creşterile pasagere ale TGP la iniţierea tratamentului).

Indicaţii în hepatita cronică virală C: scor Knodell ≥ 5 şi scor Metavir ≥ 2, indiferent de gradul fibrozei.

Factori predictivi ai eficienţei:
* favorabili:
  - vîrsta sub 50 de ani
  - nivel scăzut al ARN-HVC
  - genotip 2a, 2b, 3a
  - absenţa cirozei
  - vechime a bolii sub 5 ani;
* defavorabili:
  - vîrsta peste 50 de ani
  - nivel crescut al ARN-HVC
  - genotip 1a, 1b
  - prezenţa cirozei
  - vechime a bolii peste 10 ani.

Contraindicaţii:
- ciroza decompensată sau asociată cu adenocarcinom;
- orice alte afecţiuni hepatice;
- sarcina;
- depresia severă;
- IRC avansată;
- citopenii severe;
- infecţia HIV asociată cu depleţie limfocitară;
- afecţiuni imun-mediate (tiroidită, colagenoze etc.);
- cardiopatie severă;
- epilepsie greu de controlat;
- pacienţi cu transplant renal, hepatic, cardiac (favorizează rejetul).

Scanned with OKEN Scanner

Mod de administrare (observînd cinetica virală, s-a constatat faptul că interferonul are eficienţă maximă în primele 24h, după care eficienţa scade, ARN-HVC creşte, deci populaţia virală se reface; în plus, apar mutanţi rezistenţi):

- ❑ *clasic:* 3 mil UI × 3/săptămînă × 6-18 luni, eventual (preferabil) asociat cu RIBAVIRINĂ (cu eficienţă sporită, dar cu risc de efecte secundare sporit);
- ❑ *agresiv:* zilnic, cu creşterea dozelor.

Efecte secundare:

- sistemice:
  - astenie
  - mialgii
  - febră, frison
  - scădere ponderală
  - căderea părului;
- hematologice:
  - anemie
  - leucopenie
  - trombocitopenie;
- neuropsihice:
  - anxietate
  - tulburări de concentrare
  - tulburări de comportament
  - pierderea vederii
  - comă;
- infecţioase: creşterea susceptibilităţii la infecţii;
- autoimune:
  - apariţia de autoAc (antinucleari, antitiroidieni) şi de Ac anti-interferon
  - vasculite
  - diabet zaharat;
- hepato-biliare: icter;
- renale: proteinurie, sindrom nefrotic;
- cardiace:
  - aritmii
  - insuficienţă cardiacă;
- metabolice: hipertrigliceridemie.

° α-INTERFERON RETARD (Pegylationinterferon)

Se obţine prin modificarea covalentă a moleculei de interferon prin polietilenglicol. Administrat o dată pe săptămînă, ar avea eficienţă sporită, cu efecte secundare reduse (este încă în curs de evaluare).

II. Analogii nucleozidici sunt compuşi chimici asemănători celor naturali care iau parte la biosinteza acizilor nucleici şi a proteinelor; substituindu-se compuşilor naturali, blochează biosinteza.

Clasificare:

A. Purinici:

◊ analogi ai adenozinei:
  - vidarabina (adeninarabinozida)
  - ribavirina

◊ analogi ai guanazinei:
  - acyclovir
  - gancyclovir
  - famcyclovir

B. Pirimidinici:

◊ analogi ai tiancidinei:
  - lamivudina.

° RIBAVIRINA (Rebetol)

Indicaţii: terapie combinată a hepatitei cronice virale C în orice stadiu (nu numai în cazurile rezistente la tratamentul cu interferon în monoterapie, aşa cum se recomanda pînă în 1999).

Mod de administrare: 15 mg/kgc/zi (1 tb = 200 mg) – în asociere cu interferonul (în doza clasică) ar creşte eficienţa acestuia indiferent de gradul fibrozei, genotip, încărcătură virală.

Efecte secundare:

- anemie hemolitică (reversibilă la stoparea administrării) explicabilă prin acumularea în eritrocite;
- teratogene.

Contraindicaţii:

- anemii;
- sarcină;
- IRC (eliminare renală).

N.B. Asocierea *Interferonului* cu AINS, AMANTADINĂ, RIMANTADINĂ, ACID URSODEZOXICOLIC sau ACYCLOVIR nu este încă atestată ca eficienţă prin studii pe termen lung.

III. HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B

Este estimată a fi a 10-a cauză de deces în lume (peste 5% din populaţia globului ar fi infectată cu virus B).

Deşi evoluţia naturală poate fi şi autolimitantă, 20% din cazuri cronicizează, evoluînd, după 10-30 de ani, spre ciroză şi carcinom hepatocelular.

PARTICULARITĂŢI DIAGNOSTICE

❖ formele necomplicate evoluează de obicei asimptomatic sau cu simptome nespecifice modeste; doar în fazele avansate pot apărea astenie, inapetenţă, scădere ponderală, acuze dispeptice, icter;

❖ testele funcţionale hepatice (FA, LDH, γ-GTP) sunt de obicei normale, înregistrîndu-se doar creşteri moderate ale TGP; formele avansate sunt marcate de creşteri ale TGP (depăşind 4 × N), bilirubinemiei, FA, IgA, dublate de hiposerinemie şi alungirea timpului de protrombină;

❖ PBH: prezenţa hepatocitelor "în sticlă mată" ("ground-

Scanned with OKEN Scanner

glass") constituie marca histopatologică a hepatitelor cronice virale B;

❖ evoluţia afecţiunii se desfăşoară (după Davis, 1996) în trei faze (care explică dinamica markerilor virali):

I. faza intens replicativă
- biochimic: TGP mult crescute
- histologic: inflamaţie activă
- imunologic: AgHBe, AgHBs, creşterea ADN-polimerazei şi a ADN-HVB
- epidemiologic: contagiozitate înaltă

II. faza slab replicativă (de latenţă)
- biochimic: TGP scad (pînă la normalizare)
- histologic: inflamaţie diminuată
- imunologic, are loc seroconversia (fereastră imunologică): markerii virali dispar (persistă doar ADN-VHB la PCR)
- epidemiologic: contagiozitate redusă

III. faza non-replicativă (convalescentă)
- imunologic: apariţia AcHBs, AcHBC şi dispariţia tuturor markerilor virali (inclusiv ADN-HVB la PCR).

N.B. a) prezenţa AgHBs nu face diferenţa între starea de purtător sănătos şi boala activă, ci este un marker de infecţiozitate; negativarea sa nu exclude infecţia; persistenţa la mai mult de 6 luni de la debutul hepatitei acute indică cronicizarea;

b) ADN-HVB este markerul cel mai sensibil al replicării virale, anticipînd apariţia AgHBs şi persistînd după dispariţia acestuia (inclusiv în fereastra imunologică);

c) AcHBs pot fi induşi vaccinal (nu şi AcHBc!);

d) reapariţia AgHBe şi a ADN-HVB după o certă perioadă de inactivare (asociind de regulă creşterea TGP) atestă reactivarea.

PARTICULARITĂŢI TERAPEUTICE

OBIECTIVE:

1) reducerea infecţiozităţii (eliminarea hepatocitelor infectate);
2) obţinerea seroconversiei (AgHBe → AcHBe);
3) eliminarea virusului;
4) blocarea hepatocitolizei;
5) inducerea unei remisiuni de durată (deci diminuarea fibrogenezei şi, implicit, a riscului cirogen şi carcinogen).

Medicaţia de bază (etiopatogenică) este cea antivirală (interferon şi analogi nucleozidici). Practic, se foloseşte fie α-Interferon, fie Lamivudină, fie tratament combinat.

° α-INTERFERON

Condiţii:
- atestarea serologică a replicării virale:
  - AgHBe prezent
  - ADN-HVB pozitiv;
- hepatocitoliză (TGP↑);
- aspect histopatologic de hepatită cronică activă.

Precauţii:
- hematologice:
  - Hb ≥ 12 g/dl
  - GA ≥ 3000/mm³
  - Tr ≥ 100.000/mm³;
- biochimice:
  - bilirubinemie ≤ 3 mg/dl
  - albuminemie ≥ 3 g/dl;
- abţinere absolută de la alcool;
- contracepţie eficientă (în timpul tratamentului şi 6 luni post-cură).

Contraindicaţii: aceleaşi ca în cazul hepatitei cronice C.

Factori predictivi ai eficienţei:
- durată scurtă a bolii (ideal sub 2 ani) = infecţie recentă;
- nivel crescut al TGP (2-5 × N);
- status imunologic competent;
- sexul feminin, vîrsta adultă.

Mod de administrare: cura standard = 3 mil UI × 3/săpt. timp de 6 luni (dozele mai mari sau curele mai lungi *nu* dau rezultate superioare).

Eficienţă: remisiunea de durată s-ar obţine în 30-50% din cazuri, fiind atestată prin:
- dispariţia AgHBe şi ADN-HVB (verificate la 3 luni, în cursul curei, şi la 3-6 luni post-cură);
- normalizarea TGP (după o creştere pasageră în primele săptămîni de tratament); testarea se face lunar în cursul tratamentului şi trimestrial ulterior;
- ameliorarea histologică.

Toleranţa se apreciază clinic şi hematologic.

N.B. Asocierea PREDNISONULUI cu scop imunomodulator ***NU*** creşte eficienţa.

° LAMIVUDINA

Indicaţii:
- hepatita cronică dovedită histologic, cu hepatocitoliză importantă, replicare virală atestată şi AgHBe pozitiv (inclusiv pacienţii care nu răspund sau au contraindicaţii pentru interferon);
- profilaxia recidivei HVB la pacienţii cu transplant hepatic.

Mod de administrare: 100 mg/zi pînă la seroconversie (AgHBe → AcHBe), dar nu mai mult de 24 de luni (risc de mutaţii virale – veritabil trigger); în caz de infecţie HIV asociată, doza creşte la 150 mg/zi, iar în caz de IRC cu FG < 50 ml se scade la 50 mg/zi.

Control lunar:
- ADN-HVB;
- TGP/TGO;
- AgHBe;
- AcHBe.

Eficienţa pare a fi superioară interferonului.

Scanned with OKEN Scanner

Efecte secundare:

- astenie;
- rezistență scăzută la infecții;
- jenă abdominală, tulburări de tranzit;
- pancreatită acută (la pacienții cu infecție HIV asociată).

N.B. Întrucît lamivudina scade viremia, iar interferonul este mai eficient la valori mai joase ale viremiei, s-a propus terapia în două trepte (secvențială):

I. LAMIVUDINĂ 100 mg/zi × 8 săptămîni, apoi

II. LAMIVUDINĂ 100 mg/zi + INTERFERON 3 mil UI × 3/săpt.

° FAMCICLOVIR – ar inhiba VHB, dar cu prețul rezistenței încrucișate la Lamivudină.

N.B. Asocierea de analogi nucleozidici ar putea constitui o opțiune terapeutică (insuficient testată pînă în prezent).

IV. HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ D

Cel puțin 5% dintre purtătorii de AgHBs sunt suprainfectați cu virus D, România făcînd parte din aria de endemie masivă (> 30%); calea de transmitere este parenterală și sexuală.

PARTICULARITĂȚI DIAGNOSTICE

1. Prezumția diagnostică

Diagnosticul este suspicionat la persoane AgHBs pozitive la care serologia sugerează încetarea replicării virale (prezența Ac anti-HBe), dar cu tablou clinic, biochimic și histopatologic de boală hepatică cronică evolutivă.

Coinfecția cu virus D agravează prognosticul.

2. Confirmarea diagnosticului

Diagnosticul etiologic de coinfecție cu virus D:

- Ac anti-HD total și IgM prezenți (eventual și prezența AgHD);
- Ac anti-LKM3 (20% din cazuri).

PARTICULARITĂȚI TERAPEUTICE

- α-INTERFERON în doze mari (9 mil UI/m² × 3/săpt. × 12 luni) scade nivelul ARN-HVD și nivelul TGP (putîndu-le chiar normaliza); ulterior, este necesară însă terapia de întreținere deoarece tabloul are tendința de a reveni; nu există consens în privința demarării terapiei;
- eficiența nu depășește însă 15% din cazurile tratate;
- transplantul hepatic este eficient la pacienții în stadiu terminal de ciroză; în caz de recidivă a infecției cu virus D (fără virus B!) pe ficat transplantat evoluția rămîne favorabilă.

Scanned with OKEN Scanner

35. CIROZELE HEPATICE

DEFINIŢIE: proces inflamator hepatic cronic, caracterizat histopatologic prin:
1) necroză;
2) fibroză progresivă, consecutivă activării elementelor mezenchimale, cu extensie intralobulară masivă şi dezorganizarea citoarhitectonicii hepatice;
3) proliferare hepatocitară cu producere de noduli regenerativi, strangulaţi de benzi de fibroză.
Funcţional şi clinic evoluează spre insuficienţă hepatocelulară progresivă şi hipertensiune portală.

N.B. Practic, ciroza hepatică este stadiul final al majorităţii hepatopatiilor cronice.

IMPORTANŢĂ:

- în ţările industrializate din Europa şi America de Nord constituie a treia cauză de deces (după bolile cardiovasculare şi cancer) pentru grupa de vîrstă 45-65 de ani;
- reprezintă cea mai frecventă cauză de deces non-neoplazică din sfera digestivă;
- cca 10% din hepatitele cronice virale B şi cca 20% din cele virale C şi etilice evoluează spre ciroză hepatică.

CLASIFICARE

Practic, se utilizează în continuare *Clasificarea Congresului al V-lea de Gastroenterologie de la Havana*:

1) **Ciroza portală** (septală) – carenţial-toxică (malnutriţie, etanolică) – micronodulară (∅ ≈ 2-3 mm) – cu tendinţă la decompensare în special vasculară.

2) **Ciroza postnecrotică** (posthepatitică sau criptogenetică) – macronodulară – cu tendinţă la decompensare în special parenchimatoasă.

3) **Ciroza biliară**
- ❖ primitivă (autoimună);
- ❖ secundară (tulburări mecanice, inflamaţii cronice).

4) **Cirozele metabolice**
- ❖ hemocromatoza;
- ❖ degenerescenţa hepatolenticulară (boala Wilson).

RAPEL PATOGENIC

Fibroza progresivă care caracterizează ciroza survine în cazul unor *agresiuni moderate dar persistente* asupra ficatului, în condiţiile unei reactivităţi hepatice caracterizate prin formarea nodulilor de regenerare şi a fibrozei sub efectul factorilor de creştere şi al citokinelor. Agresiunea hepatocitară determină necroza şi stimulează activitatea inflamatorie, infiltrarea celulară, activarea fibroblaştilor şi fibrinogeneza. Fibroza se dezvoltă nu numai perilobular, ci şi intralobular, între spaţiile porte şi spaţiul centrolobular, precum şi porto-portal şi centro-portal (*bridging fibrosis*); aceste punţi prezintă vase de neoformaţie care drenează în parte sîngele sinusoidal, dar, în insulele de parenchim hepatic restant, hepatocitele îşi pierd bipolaritatea funcţională, iar nodulii de regenerare nu au capilare sinusoidale, fiind funcţional impotenţi (metabolic inactivi).

Citoarhitectonica parenchimului hepatic este profund alterată, coexistînd:
- necroză hepatocitară;
- colaps al reţelei reticulinice de susţinere;
- proliferare anarhică a ţesutului conjunctiv;
- distorsionarea patului vascular;
- regenerare nodulară afuncţională.

Necroza hepatocitară poate fi consecinţa acţiunii directe (moderată, dar persistentă) a factorului agresiv cauzal (toxic, viral), a inflamaţiei (mecanism imunologic) şi exacerbării apoptozei. Distrucţia hepatocitară favorizează **colapsul ţesutului hepatic de susţinere** constituit din colagen, glicoproteine (laminina şi fibronectina), proteoglicani şi elastină. Acest proces, dublat de **fibrogeneza intensivă**, duce la comprimarea şi strangularea sinusoidelor hepatice, generînd hipertensiune portală.

Regenerarea celulară excedentară şi anarhică (cu raporturi nefuncţionale cu structurile vasculare şi conjunctive) va comprima de asemenea sinusoidele hepatice, amplificînd hipertensiunea portală. Capacitatea de regenerare se află sub influenţa citokinelor hepatice, a factorului de creştere hepatocitar (*HGF = hepatic growth factor*), a factorului epidermal de creştere.

Scanned with OKEN Scanner

RAPEL ANATOMO-PATOLOGIC

Aspectul histopatologic defineşte însăşi esenţa cirozei prin asocierea necrozei, fibrozei extensive şi a nodulilor de regenerare, cu dezorganizarea arhitectonicii normale.

Clasificarea morfologică

1. **Ciroza micronodulară** – noduli cu diametru sub 3 mm, separaţi prin benzi subţiri de fibroză (pe suprafaţa de secţiune aspectul fiind granular uniform); etiologia este de obicei etanolică.
2. **Ciroza macronodulară** – noduli cu diametru peste 3 mm (putînd atinge 50 mm) separaţi prin benzi groase de fibroză retractilă; în interiorul macronodulilor se găsesc insule de parenchim normal (ceea ce poate determina concluzii eronate la PBH); aspectul laparoscopic este quasipatognomonic; etiologia este de obicei postnecrotică (virală sau autoimună).
3. **Ciroza mixtă** – asociază ambele aspecte.

După dimensiuni:

- ciroză hipertrofică (în special în cazul etiologiilor etanolică şi autoimună);
- ciroză atrofică (în special în cazul etiologiei virale).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Diagnosticul în faza compensată coincide practic – clinic şi biologic – cu diagnosticul hepatitei cronice, diferenţierea putîndu-se face exclusiv morfologic. În peste 1/3 din cazuri pacientul este complet asimptomatic şi are capacitate de muncă normală, diagnosticul precizîndu-se adesea întîmplător sau chiar post-mortem. Evoluţia în acest stadiu durează 3-20 de ani (rata de decompensare este de cca 10% din cazuri/an).

1.1.1. **Prezumţia diagnostică**

Clinic: simptomatologia coincide practic cu cea a hepatitei cronice.

Biochimic: testele de explorare funcţională hepatică pot identifica cele *4 sindroame hepatice importante* (hepatopriv, bilioexcretor, hepatocitolitic şi de hiperactivitate mezenchimală), oferind informaţii asupra severităţii afectării hepatice şi a gradului de activitate, fără a se putea face distincţie între hepatita cronică şi ciroza hepatică.

Explorarea imagistică:

- *echografia*
  1. oferă date asupra structurii şi omogenităţii parenchimului hepatic (hiperreflectivitate, aspect granular etc.)
  2. apreciază dimensiunile splinei
  3. atestă coafectarea colecistică (litiază biliară satelită, dublarea peretelui din cauza stazei venoase şi limfatice şi a hipoalbuminemiei) şi pancreatică
  4. atestă creşterea presiunii portale: mărirea diametrului venei porte peste 13 mm, dilataţii variceale, permeabilizarea venei ombilicale, precum şi (Echo Doppler) scăderea velocităţii fluxului portal, creşterea rezistivităţii (indicelui de pulsatilitate) în artera hepatică, flux plat în venele suprahepatice
  5. identifică prezenţa eventualelor complicaţii:
     - ascita (inclusiv cantităţile mici, subclinice – 50 ml!)
     - tromboza venei porte (Echo Doppler)
     - adenocarcinomul hepatic (fără a-l confirma).
- *scintigrafia hepatică, computer-tomografia şi RMN* nu oferă informaţii suplimentare substanţiale care să justifice preţul de cost ridicat.

1.1.2. **Confirmarea diagnosticului – PBH echoghidată** (clasică, laparoscopică sau transjugulară) constituie unica modalitate de confirmare a diagnosticului, reprezentînd totodată metoda de referinţă (*GOLDEN STANDARD*).

1.2. Diagnosticul în faza decompensată va fi tratat la subcapitolul privind diagnosticul funcţional.

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

2.1. Ciroza carenţial-toxică

- consum etanolic în istoric (adesea greu mărturisit);
- predominantă la bărbaţi;
- asociată eventual cu alte stigmate clinice etanolice (polinevrită, contractură Dupuytren, telangiectazii, fracturi costale vechi);
- hepatomegalie în faza compensată, ficat mic in faza decompensată;
- anemie macrocitară sau hemolitică (*sindrom Zieve* = hiperlipemie + icter + anemie hemolitică), trombopenie;
- macroscopic → aspect micronodular;
- microscopic → fibroza se dezvoltă cu aspect septal între spaţiile porte (ciroză septală), asociat cu steatoză şi corpi Mallory;
- tendinţă dominantă la decompensare vasculară.

2.2. Ciroza posthepatitică (virală)

- hepatită virală în istoric;
- predominantă la femei;
- ficat mic de la început;
- markeri virali prezenţi;
- macroscopic → aspect macronodular;
- microscopic → fibroză nesistematizată, cu "piece-meal necrosis" în puseele evolutive;
- tendinţă dominantă la decompensare parenchimatoasă.

2.3. Ciroza biliară

Se caracterizează prin prezenţa unui important sindrom colestatic:

- icter;
- hiperbilirubinemie, în special directă;
- hipercolalemie + colalurie;
- hiperlipidemie;
- hipercolesterolemie (colesterolul total);
- creşterea fosfatazei alcaline serice.

Scanned with OKEN Scanner

2.3.1. **Ciroza biliară primitivă** se caracterizează iniţial printr-o inflamaţie a spaţiilor porte, la care se asociază necroza segmentară şi focală a canalelor biliare intrahepatice (printr-un mecanism posibil disimun), ceea ce determină:

◊ colestază (obstacol biliar exclusiv intrahepatic) şi
◊ necroză hepatocitară (leziuni lobulare) consecutivă acţiunii acizilor biliari,

asociind stigmate disimune:

- sclerodactilie
- sindrom Raynaud
- telangiectazie
- calcinoză
- hiper-IgM
- perturbarea imunităţii celulare
- Ac anti-mitocondriali.

2.3.2. **Ciroza biliară secundară** este consecutivă unor obstrucţii ale căilor biliare (litiază, stricturi coledociene postoperatorii, neoplasm de cap de pancreas etc.). Asociază sindromului colestatic semnele afecţiunii cauzale.

2.4. Cirozele metabolice

2.4.1. Ciroza din hemocromatoză

Hemocromatoza poate fi primitivă (de cauză genetică autosomală, cu transmisie recesivă) sau secundară aportului excesiv de fier (de obicei transfuzional), stocarea fierului făcîndu-se în ficat, pancreas, cord, piele, rinichi, sistem osteoarticular.

Prezumţia clinică:

- hepatomegalie
- diabet zaharat
- melanodermie (aspect brun cenuşiu)

triada Sheldon

- insuficienţe endocrine (în special gonadică)
- cardiomiopatie restrictivă (cu IC hipodiastolică)
- manifestări osteoarticulare simetrice la nivelul articulaţiilor metacarpofalangiene şi interfalangiene: artralgii, sinovite etc.

Prezumţia biochimică:

- hipersideremie peste 170 γ/dl (N = 80-120 γ/dl)
- siderofilină crescută (N = 25 μg/dl), cu coeficientul de saturare peste 60% (N = 30-40%);
- feritinemie crescută (N = 200 ng/ml la bărbaţi şi 250 ng/ml la femei);
- toleranţă la glucoză scăzută;
- teste hepatice (TGP↑, FA↑, bilirubinemie↑) moderat alterate.

N.B. Creşterea saturaţiei siderofilinei şi hiperferitinemia identifică rudele suferinde ale cazurilor atestate.

Confirmarea histopatologică şi histochimică:

- aspect de ciroză la PBH;
- depozite de fier intrahepatocitare (în special în aria periportală) şi intraparietal vascular şi canalicular (coloraţia Pearls);
- concentraţie tisulară a fierului crescută peste 100 γ/g de ţesut uscat la heterozigoţi şi peste 200 γ/g la homozigoţi (N < 40 γ/g);
- indexul fierului = [concentraţia hepatică de Fe (μmol/g) / vîrsta (ani)] depăşeşte 1,9 la homozigoţi şi 1,5 la heterozigoţi;
- testul genetic: evidenţierea stării de homozigot prin mutaţia genei HFE de pe braţul scurt al Cr 6.

N.B. a) insuficienţa cardiacă este cauza curentă de deces;
b) carcinomul hepatic survine în cca 25% din cazuri;
c) cazurile netratate supravieţuiesc doar în proporţie de 2/3 la 5 ani.

2.4.2. **Boala Wilson** – degenerescenţă hepato-lenticulară consecutivă unui defect congenital de ceruloplasmină (cu transmitere recesiv autosomală), determinînd acumularea consecutivă de cupru în organe (ficat, nuclei bazali, cornee, rinichi, cord).

Prezumţia diagnostică:

- eventuale AHC semnificative (consanguinitate);
- ciroză cu colestază modestă, apărută la vîrstă tînără, în condiţii de markeri virali absenţi;
- tulburări neurologice:
  - sindrom piramidal: tremor fin al capului şi al limbii, spasticitate/rigiditate
  - sindrom coreo-atetozic;
- tulburări psihice:
  - deficit psihic
  - tulburări progresive de comportament
  - sindrom maniaco-depresiv sau schizoid;
- tulburări oculare: inel brun-verzui (Keyser-Fleisher) la periferia corneei (vizibil în special cu lampa cu fantă);
- anemie hemolitică toxică (test Coombs negativ);
- sindrom de tub proximal;
- cardiomiopatie restrictivă.

Confirmarea biochimică:

- cupremia poate fi normală (15-20 μmol/l), dar cuprul ionic este constant crescut (N < 2 μmol/l);
- ceruloplasmina serică < 0,1 g/l (N = 0,2-0,3 g/l);
- cupruria > 3 μmol/zi (N ≈ 0,8 μmol/zi);
- cuprul hepatic (PBH) > 3 μmol/g de ţesut hepatic uscat (N = 0,3-0,6 μmol/g).

3. DIAGNOSTICUL DE EVOLUTIVITATE

3.1. Ciroza hepatică inactivă

Tabloul seamănă cu cel din HCP:

a) clinic: oligosimptomatică;
b) biologic:
  - citoliză moderată
  - hiper-γ-globulinemie moderată (< 22 g/l)
  - hiperimunoglobulinemie moderată;
c) morfologic:
  - infiltrat limfoplasmocitar foarte redus
  - "piecemeal necrosis" absentă.

3.2. Ciroza hepatică activă

Tabloul seamănă cu cel din HCA:

Scanned with OKEN Scanner

a) clinic:
- astenie marcată
- inapetenţă
- scădere ponderală
- sindrom hemoragic
- sindrom icteric
- febră sau subfebrilitate (insensibilă la antibiotice) provocată de necroza hepatocitară şi de inactivarea enterotoxinelor pirogene;

b) biologic:
- VSH accelerată
- hepatocitoliză marcată (TGP > 4 x N)
- colestază
- hiper-γ-globulinemie > 24 g/l
- hiperimunoglobulinemie marcată;

c) morfologic:
- "piecemeal necrosis" întinsă
- infiltrat limfo-plasmocitar abundent.

N.B. Puseul de activitate poate determina decompensare.

4. DIAGNOSTICUL FUNCŢIONAL

4.1. Decompensarea vasculară

Prezintă toate semnele sindromului de hipertensiune portală şi ale complicaţiilor acestuia:
- ascită – analiza lichidului relevă transsudat: serocitrin, ρ < 1015, albumine < 25 g/l, reacţie Rivalta negativă, celularitate < 250/mm³, bacteriologic steril, iar virarea spre exsudat poate sugera transformare malignă sau suprainfectare (peritonită spontană);
- circulaţie venoasă colaterală de tip porto-cav; în cazul permeabilizării venei ombilicale apare aspectul de "cap de meduză" (sdr. Cruveilhier-Baumgarten);
- varice esofagiene şi fundice – evidenţiabile radiologic (examen baritat cu pastă groasă), dar mai exact prin vizualizare endoscopică directă;
- hemoroizi;
- splenomegalie;
- predispoziţie pentru complicaţii hemoragice (hematemeză-melenă) şi encefalopatie portală.

Sugerată echografic, hipertensiunea portală se afirmă la valori peste 10 mm Hg (N ≈ 7 mm Hg) estimate cu cateter cu balonaş poziţionat intrahepatic.

Clasificarea varicelor esofagiene (după mărime)*:

Gradul I	varice mici şi drepte, evidenţiabile doar prin manevra Valsalva
Gradul II	varice mari care ocupă mx. 1/4 din lumenul esofagian
Gradul III	varice mari care ocupă între 1/4 şi 1/2 din lumenul esofagian
Gradul IV	varice pseudotumorale care ocupă ≥ 3/4 din lumenul esofagian

* după *Japanese Research Society for Portal Hypertension*

Importanţă: varicele de grad mic (I, II) se asociază de obicei cu insuficienţă hepatică clasa Child A (*v. Tabelul 35.2*), cu risc de sîngerare mai mic şi eficienţă a hemostazei prin scleroterapie endoscopică. Varicele de grad mare (III, IV) se asociază mai frecvent cu indice Child C, risc hemoragic mare şi ineficienţa metodelor hemostatice.

4.2. Decompensarea parenchimatoasă

Insuficienţa hepatocelulară este sugerată de apariţia sau accentuarea febrei, icterului şi sindromului hepatocitolitic, dar esenţiale sunt apariţia foetorului hepatic şi semnele neuro-psihice (celelalte pot sugera şi activare inflamatorie):

a) psihic:
- apatie sau euforie
- lentoare intelectuală
- dezorientare temporo-spaţială
- episoade de obnubilare
- delir şi halucinaţii;

b) neurologic:
- hipertonie de tip extrapiramidal (semnul "roţii dinţate")
- asterixis ("flapping tremor")
- hiperreflectivitate osteotendinoasă.

Tabloul final este de comă calmă, liniştită, cu dispnee de tip Küssmaul sau Cheyne-Stokes.

Stadiu	Stare mentală	Alterări motorii
sub-clinic	normală la ex. de rutină reducerea performanţei la muncă şi şofat	teste psihomotorii standard teste *bedside* (numărare, calcul) uşor alterate
I	uşoară confuzie apatie sau euforie agitaţie, nelinişte anxietate insomnie nocturnă somnolenţă diurnă	tremor fin coordonare lentă asterixis
II	somnolenţă, letargie dezorientare temporală comportament inadecvat	dizartrie paratonie ataxică
III	somnolent (dar poate fi trezit!) confuzie avansată vorbit incomprehensibil	exagerarea ROT semn Babinski pozitiv incontinenţă, mioclonii hiperventilaţie
IV	comă	postură decerebrată reflexe oculo-cefalice vii iniţial răspunde la stimuli dureroşi, apoi devine areactiv

Tabelul 35.1
Stadiile encefalopatiei hepato-portale (Scharschmidt)

Scanned with OKEN Scanner

5. DIAGNOSTICUL DE GRAVITATE A DECOMPENSĂRII

Se poate utiliza aprecierea cuantificată Child-Pugh:

PARAMETRUL	SCORUL (punctaj)		
	1	2	3
Gradul encefalopatiei	abs	1-2	3-4
Ascita	abs	modestă	masivă
Bilirubinemia (mg/dl)	10-20	20-30	> 30
Albuminemia (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
TP–TPmartor (secunde)	1-4	4-6	> 6

Tabelul 35.2
Clasificarea Child-Pugh

Cuantificare: 5-6 puncte = index A; 7-9 puncte = index B; 10-15 puncte = index C

6. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

6.1. Hemoragia digestivă superioară (HDS)

Constituie principala cauză de deces (30% din cazuri).

Se produce prin ruperea varicelor esofagiene (66% din cazuri) sau fundice, mai rar prin ulcer favorizat de tulburările trofice ale mucoasei sau prin sdr. Mallory-Weiss.

Cauzele favorizante sunt trombocitopenia, tulburările de coagulare şi vasopatia. Cauza determinantă este însă hipertensiunea portală, cu efracţie variceală şi hemostază dificilă (în absenţa factorului hemostatic extravascular). Frecvenţa sîngerărilor este în medie de 15%/an (30%/an la pacienţii cu varice grad III). Riscul de HDS prin ruptura varicelor esofagiene apare la presiune portală > 12 mm Hg.

Hemoragiile pot fi mici şi repetate – determinînd melenă – sau bruşte, masive – determinînd hematemeză şi melenă, cu tendinţă la encefalopatie portală şi colaps.

Diagnosticul de HDS este uneori dificil în absenţa exteriorizării (hematemeză, melenă sau hematochezie în caz de tranzit accelerat). Chiar în absenţa exteriorizării, a aspectului de "zaţ de cafea" al aspiratului gastric sau a melenei la tuşeul rectal, HDS poate fi sugerată de: hTA, tahicardie, alterarea stării mentale fără o cauză aparentă.

6.2. Encefalopatia portală

Rapel fiziopatologic: encefalopatia ar fi determinată în primul rînd de hiperamoniemia produsă prin scurtcircuitarea ficatului de către sîngele portal, precum şi prin depăşirea capacităţii ureogenetice a ficatului insuficient. Acceptorul natural de amoniu (acidul glutamic) fiind depăşit, excesul de amoniu se fixează pe acidul α-cetoglutaric, blocînd ciclul Krebs, ceea ce determină o pană energetică a organismului (în primul rînd a SNC, cu intrare în comă). Efecte toxice ar mai putea avea: fenolul, mercaptanii, acizii graşi cu 8 atomi de C, acidul γ-amino-butiric (GABA).

Diagnosticul este sugerat de asocierea:

- context sugestiv de factori precipitanţi:
  - hemoragie digestivă
  - alimentaţie hiperproteică
  - medicaţie bogată în amoniu (metionină, clorură de amoniu)
  - infecţii (creşterea catabolismului tisular şi deci, implicit, a producţiei endogene de amoniac)
  - constipaţie rebelă;
- tulburări psihice: tulburări de memorie şi judecată, apatie, lentoare intelectuală, dezorientare temporo-spaţială, agitaţie psihomotorie (logoree incoerentă), halucinaţii, tulburări maniacale, delir (adesea de culpabilitate), iar în final – somnolenţă urmată de stare comatoasă din care, din cînd în cînd, bolnavul se trezeşte brusc, complet dezorientat, agitat, uneori furios ("folia hepatică"), recăzînd la scurt timp în comă;
- tulburări neurologice: semne extrapiramidale (hipertonie musculară, semnul "roţii dinţate", "flapping tremor").

N.B. Se impune *diagnosticul diferenţial* cu:
- intoxicaţia etanolică;
- intoxicaţia cu tranchilizante şi barbiturice;
- coma uremică;
- encefalopatia hipercapnică (din CPC);
- coma acido-cetozică (în caz de coexistenţă a DZ).

6.3. Complicaţiile ombilicului evaginat (omfalită, ruptură, încarcerarea herniei ombilicale, ocluzie intestinală).

6.4. Pileflebita (sugerată de febră, dureri abdominale, accentuarea ascitei, meteorism, melenă şi confirmată prin spleno-portografie).

6.5. Peritonita bacteriană spontană poate apărea spontan sau iatrogen, fiind prezentă la cca 20% din cazurile internate. Tabloul clinic este necaracteristic: febră, dureri abdominale, greaţă, vărsături, diaree. Semnele de iritaţie peritoneală lipsesc! Examenul lichidului de ascită relevă însă pH < 7,25, LDH crescută, GA > 500/mm³, PMN > 250/mm³ ± germeni gram-negativi prezenţi (de regulă E. coli), etiologia fiind unimicrobiană. Răspunsul la antibioterapie (se recomandă cefalosporine din generaţia a III-a: CEFTRIAXONĂ 2g/zi) este de regulă prompt. În diagnosticul diferenţial, este important a nu se confunda cu *peritonita secundară* (în special cea prin perforaţie de organ) care impune rezolvare chirurgicală; lichidul de ascită în cazul celei din urmă prezintă proteine > 1 g/dl, glucoză < 50 mg/dl, iar etiologia este polimicrobiană.

6.6. Alte infecţii

- pneumonii;
- tuberculoză (reactivată prin depresia imunitară), inclusiv peritonită cronică bacilară (implică probleme deosebite la cirotici deoarece medicaţia tuberculostatică de linia I este hepatotoxică);
- infecţii cutanate şi intestinale;
- septicemie.

Scanned with OKEN Scanner

6.7. Neoplasmul hepatic – ciroza posthepatitică (în special cu virus B şi C) predispune la adenocarcinom hepatic (incidenţa: 5-20% din cazuri) – este sugerat de agravarea stării generale, apariţia caracterului hemoragic al ascitei, icter, febră, VSH foarte accelerată, creşterea fosfatazei alcaline serice; confirmarea se face prin PBH dirijată endoscopic, laparoscopic sau echografic.

6.8. Sindromul hepato-renal (SHR) este o insuficienţă renală funcţională, cu funcţie tubulară conservată, survenită la pacienţi cu afectare hepatică severă.

Patogenie: SHR ar fi cauzat de insuficienta degradare la nivel hepatic (insuficienţă hepatocelulară şi şuntare a ficatului prin circulaţia colaterală) a unor cataboliţi intermediari vasodilatatori de origine splanhnică (NO, PGI_2, VIP, substanţa P); vasoplegia consecutivă în teritoriul splanhnic va determina reducerea volumului circulant eficace (deşi volemia totală este crescută), cu stimularea baroreceptorilor şi vasoconstricţie consecutivă în restul teritoriilor, predominant la nivelul rinichilor. Iniţial, perfuzia renală se menţine prin creşterea sintezei şi stimularea activităţii factorilor vasodilatatori renali; depăşirea acestor mecanisme de autoreglare renală conduce la vasoconstricţie renală şi sindrom hepato-renal. *Alte mecanisme incriminate:* reducerea sintezei hepatice a unor factori vasodilatatori cu efect pe circulaţia renală, reflex vasoconstrictor hepatorenal declanşat de HTP.

Diagnostic (*International Ascites Club, Chicago*):

CRITERII MAJORE	CRITERII ADIŢIONALE
• reducerea FG (Cr > 1,5 mg/dl sau ClCr < 40 ml/min) • absenţa şocului, infecţiei, pierderilor lichidiene, medicaţiei nefrotoxice • proteinurie < 500 mg/zi • absenţa semnelor echografice de uropatie obstructivă sau nefropatie parenchimatoasă • lipsa de ameliorare susţinută la sevraj diuretic + expandare plasmatică (1500 ml)	• diureza < 500 ml/zi • natriureza < 10 mEq/l • natremia < 130 mEq/l • Osm U/P > 1 • hematurie < 50/cîmp

Tabelul 35.3
Criteriile de diagnostic pentru sindromul hepato-renal (după Arroyo & Gines, 1996)

Factori precipitanţi (eventuali):
◊ paracenteze importante fără expandare plasmatică;
◊ HDS;
◊ terapie intensă cu diuretice.

N.B. Afirmarea SHR impune excluderea altor cauze posibile de deteriorare renală în cadrul cirozei (*diagnostic de excludere*):
- IRA prerenală;
- IRA nefrotoxică (medicamentoasă);
- nefropatii parenchimatoase:
  - nefropatie glomerulară asociată cu virus hepatitic B
  - crioglobulinemie mixtă tip II asociată cu infecţia cu virus hepatitic C
  - glomerulonefrită cu depozite mesangiale de IgA
- necroză tubulară acută (NTA).

	SHR	IRA prerenală	NTA
Factori precipitanţi	paracenteze masive, HDS	pierderi lichidiene masive	medicaţie nefrotoxică, stări septice, şoc
Na^+ urinar (mEq/l)	< 10	< 10	> 30
EF Na (%)*	< 1	< 1	> 1
Creatinina U/P	> 30	> 30	< 20
Osm U/P	> 1,5	> 1,5	≈ 1
Sediment	N	N	detritusuri celulare, cilindri
Răspuns terapeutic (umplere volemică)	absent	bun	absent

*excreţia fracţionată de sodiu

Tabelul 35.4
Diagnosticul diferenţial al sindromului hepato-renal

6.9. Sindromul hepato-pulmonar – ar fi consecinţa unei vasodilataţii difuze precapilare, cu apariţia de şunturi arterio-venoase cu flux vascular crescut la acest nivel, probabil consecutiv apariţiei de cataboliţi intermediari cu efecte vasoactive (RVP↑).
Clinic: dispnee cu tahipnee, cianoză, hipocratism digital.
Gazometric: hipoxemie (PaO_2 < 70 mm Hg) accentuată în ortostatism + hipercapnie.
Terapia medicamentoasă încercată (almitrină bismesilată, inhibitori ai PG, plasmafereză, HHC, antagonişti ai NO) fiind în general ineficientă, iar prognosticul rezervat, constituie *indicaţie de transplant hepatic.*

7. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

7.1. În faza compensată se face cu alte cauze de hepatomegalie:
- hepatita cronică: în ciroză ficatul are o consistenţă mai dură, marginea inferioară este mai ascuţită, iar splenomegalia mai puţin importantă (dar numai PBH poate tranşa diagnosticul!);
- hepatita alcoolică: forma gravă poate evolua cu hepatosplenomegalie, icter, febră, decompensare vasculară şi parenchimatoasă; leucocitoza, citoliza cu raport TGP/TGO > 2, creşterea γ-GGT cu raport γ-GGT/FA > 2,5 sunt sugestive; dar numai PBH poate confirma diagnosticul (necroză hepatocitară, infiltrat inflamator cu PMN şi prezenţa corpilor Mallory);
- metastazele hepatice: hepatomegalie (fără splenomegalie) ± ascită (cu gradientul albuminic ser/ascită < 1,1 g/dl, LDH↑); FA creşte precoce şi adesea izolat; explorarea imagistică este relevantă: echo (macronoduli hipoechogeni sau hiperechogeni cu halou periferic hi-

Scanned with OKEN Scanner

poechogen – imagine "în cocardă"), scintigrafie, RMN, CT, dar numai PBH dirijată permite diagnosticul ferm;
- cancerul hepatic;
- abcesul hepatic;
- chistul hidatic hepatic;
- tumorile benigne hepatice;
- amiloidoza hepatică;
- sindromul Budd-Chiari;
- insuficienţa cardiacă dreaptă (ficatul de stază).

7.2. În faza decompensată – cu alte cauze de:

a) ascită

transsudat (gradient albuminic ser/ascită > 1,1 g/dl):
- insuficienţa cardiacă
- pericardita constrictivă
- sindromul nefrotic (este însoţit de proteinurie, dar nu şi de splenomegalie, iar ascita apare *după* edeme)

exsudat (gradient albuminic ser/ascită < 1,1 g/dl):
- ascita neoplazică: adesea hemoragică sau chiloasă, prezintă o citologie cu celule atipice, monstruoase şi care tranşează diagnosticul
- tuberculoza peritoneală: ascita TBC, cu limfocitoză, se însoţeşte de febră şi mase abdominale palpabile
- sindromul Meigs = tumoră ovariană benignă + ascită + hidrotorax drept
- sindromul Krukenberg = cancer digestiv "silenţios" (colon, stomac) + metastaze ovariene + ascită;

b) HDS
- ulcer gastric sau duodenal
- cancer gastric;

c) icter
- neoplasm de cap de pancreas
- angiocolită
- hepatită virală
- hepatită medicamentoasă
- litiază coledociană
- stricturi ale căilor biliare extrahepatice
- ampulom vaterian
- hemoliză.

TRATAMENT

OBIECTIVE:

1) încetinirea progresiei procesului cirogen:
   - înlăturarea factorilor etiologici (alcoolism, medicaţie hepatotoxică)
   - tratament patogenic
2) menţinerea capacităţii funcţionale a parenchimului restant (măsuri de cruţare)
3) prevenirea şi tratamentul prompt şi corect al complicaţiilor (acestea diminuînd ameninţător rezerva funcţională hepatică)

1. CIROZA COMPENSATĂ

1.1. Regimul igieno-dietetic

- **evitarea eforturilor intense şi susţinute şi creşterea numărului de ore de repaus la pat** (14-16 h/zi) ar avea un efect benefic; activitatea profesională poate fi continuată dacă se evită suprasolicitările epuizante;
- **dieta de cruţare hepatică** are ca element central *stoparea consumului de etanol sub orice formă*; se recomandă evitarea alimentelor care, prin modul de preparare, suprasolicită hepatocitul (*v. Tabelul 35.5*); aport caloric şi proteic normal.

ALIMENTE NERECOMANDABILE
A. ALCOOL – interzis sub orice formă
B. PROTEINE
♦ carne grasă (porc, oaie, raţă, gîscă)
♦ carne conservată, afumată sau fezandată (vînat)
♦ raci, sardele, creier
♦ brînzeturi afumate sau fermentate
♦ ouă prăjite sau umplute, maioneze, praf de ouă
♦ rîntaşuri, prăjeli, tocături
C. GLUCIDE
♦ cartofi prăjiţi
♦ varză, ridichi, castraveţi, ceapă, usturoi
♦ leguminoase boabe (fasole, mazăre, linte, bob)
♦ măsline
D. LIPIDE
♦ grăsimi de porc, gîscă, seu, osînză
♦ sosuri grase
♦ oleaginoase (alune, nuci, migdale)
♦ ciocolată, cozonac
ALIMENTE RECOMANDATE
A. PROTEINE (de preferinţă animale, bogate în aminoacizi esenţiali) = 1,5 g/kgc (regim hiperproteic)
◊ carne de vită sau pasăre (rasol sau grătar)
◊ peşte alb de rîu (rasol sau grătar)
◊ lactate (lapte dulce, iaurt, urdă, brînză de vaci)
◊ albuş de ou (ouă fierte, ochiuri fierte)
B. GLUCIDE
◊ pîine albă (uscată sau prăjită)
◊ paste făinoase
◊ orez, zarzavaturi şi legume proaspete
◊ budinci, sufleuri
◊ dulciuri concentrate (miere, gem, dulceţuri, jeleuri)
◊ prăjituri de casă
◊ fructe (crude, compot, gelatine)
C. LIPIDE = 1 g/kgc/zi (regim hipolipidic)
◊ unt, frişcă
◊ uleiuri vegetale
◊ margarină

Tabelul 35.5
Reperele dietei de cruţare hepatică

Scanned with OKEN Scanner

1.2. Tratamentul medicamentos

Niciun tratament nu determină stoparea sau regresarea cirozei. Încetinirea evoluției s-ar putea realiza prin:

1.2.1. Tratamentul patogenic

- PREDNISONUL ar fi util în ciroza post-hepatită autoimună cu semne de activitate (vezi HAI);
- ALFA-INTERFERONUL 3 mil UI × 3/săpt. × 4-6 luni poate fi utilizat în cazul etiologiei virale B sau C (cu eficiență mai mult asupra manifestărilor extrahepatice vasculitice și crioglobulinemice), vizînd diminuarea fibrogenezei și reducerea riscului apariției adenocarcinomului hepatic; *atenție!* în faza decompensată agravează evoluția prin efectele secundare.

1.2.2. Medicația antifibrozantă

- COLCHICINA 0,6 mg × 2/zi × 5 zile/săpt. × 12-18 luni ar fi eficientă în hepatita și ciroza alcoolică prin inhibarea polimerizării tubulinei și deci a secreției de colagen; asocierea colchicină + probenecid (COLBENEMID) ar crește producția de colagenază și ar bloca deplasarea intracelulară a colagenului.

  Direcții de cercetare: terapie genică de blocare a sintezei proteinelor colagenului sau de stimulare a proteazelor acestora.

N.B. Nu sunt utile:

- hepatoprotectoarele și troficele hepatice;
- aminoacizii;
- arginina.

2. CIROZA DECOMPENSATĂ ȘI COMPLICATĂ

2.1. Sindromul ascito-edematos

Apariția ascitei indică, în absența altor complicații cu risc vital, o supraviețuire de doar 40% la 2 ani și 25% la 4 ani. Lichidul de ascită este sesizabil clinic cînd depășește 1000 ml, dar echografic peste 50 ml (semnul Morisson – semiluna transsonică interhepatorenală).

Mecanismele de apariție a ascitei:

- hipoalbuminemia (insuficiența hepato-celulară determină deficit de sinteză);
- creșterea presiunii hidrostatice consecutiv blocajului sinusoidal (HTP);
- staza limfatică;
- retenția hidrosalină consecutivă scăderii volumului circulant eficace (sechestrarea sîngelui în teritoriul splanhnic, creșterea patului vascular sub acțiunea cataboliților intermediari vasoactivi, retenție primară renală)
- hiperaldosteronism secundar (inactivare hepatică deficitară).

2.1.1. Tratamentul igieno-dietetic

Repausul la pat se recomandă în primele zile, pentru a ameliora FG și pentru a scădea secreția de HAD.

Dieta: reducerea sării în alimentație poate fi completă doar cîteva zile, după care se trece la dietă hiposodată (2 g NaCl = 800 mg Na^+/zi):

- pîine fără sare;
- excluderea alimentelor bogate în sare:
  - murături în saramură
  - telemea
  - măsline
  - conserve, afumături
  - ape minerale cloruro-sodice etc.;
- limitarea alimentelor cu conținut mediu de sare:
  - lapte și derivate
  - carne de măcelărie, pește
  - ouă.

N.B. a) pentru a evita monotonia alimentară, hrana trebuie asezonată cu condimente fără sare: oțet, murături în oțet lămîie, piper, cuișoare, foi de dafin etc.;

b) restricția lichidiană se recomandă doar în caz de hiponatremie severă (< 120 mEq/l).

2.1.2. Tratamentul medicamentos

Tratamentul diuretic se impune la eliminări de Na^+ urinar < 10 mEq/24h.

Strategia tratamentul diuretic

Etapa I – Economizatoare de potasiu (în condiții de hiperaldosteronism secundar cu raport Na^+/K^+urinar > 1):

- SPIRONOLACTONĂ 100 mg în ziua I, crescînd apoi cu cîte 100 mg/zi pînă la mx. 400 mg/zi sau
- TRIAMTEREN aceeași doză și administrare sau
- AMILORID 10 mg în ziua I, crescînd apoi zilnic cu cîte 10 mg pînă la mx. 40 mg/zi; are eficiență similară cu a spironolactonei; deși mai scump, are avantajul de a nu induce ginecomastie.

Etapa II – Diuretice de ansă (în caz de eșec sau de la început, cînd raportul urinar $Na^+/K^+ > 1$):

- FUROSEMID 80-120 mg/zi p.o. în administrare unică sau 40-80 mg/zi i.m. sau
- ACID ETACRINIC 50-100 mg/zi p.o. (1 tb = 50 mg) sau 50 mg/zi i.m. (1 f = 50 mg).

Se asociază obligatoriu KCl 3 g/zi sau economizatoare de potasiu!

Eficiență bună = eliminare de NaCl > 2 g/zi (în caz contrar, este vorba de un hiperaldostenorism secundar sever).

Etapa III – Expandare plasmatică (în caz de eșec sau de la început, cînd albuminemia < 30 g/l):

- ALBUMINĂ UMANĂ DESODATĂ 250 ml/zi soluție 5% în perfuzie i.v.

Etapa IV – Paracenteză evacuatorie (în caz de eșec sau de la început, în caz de ascită voluminoasă, cu insuficiență respiratorie acută sau risc de ruptură ombilicală) 4-6 l × 1-2/săptămînă; combinația perfuzie de albumină (sau dextran) + paracenteză este eficientă și lipsită de risc.

Efectele secundare ale tratamentului depletizant:

- deshidratare prin supradozaj:
  - sete-oligurie
  - inapetență-greață

Scanned with OKEN Scanner

- limbă "prăjită"
- pliu cutanat persistent
- hipotonia globilor oculari
- creşterea ureei > 50 mg/dl;

- hiponatremie;
- hipopotasiemie (asociată primelor două, poate declanşa coma diselectrolitică);
- hiperpotasiemie (iatrogenă);
- precipitarea sindromului hepato-renal.

Suspendarea medicaţiei diuretice se face în caz de:

- encefalopatie hepato-portală;
- Na^+ < 120 mEq/l (în ciuda restricţiei lichidiene);
- creatininemie > 2 mg%.

Precauţii:

- evitarea diurezei brutale (scăderea optimă zilnică în greutate este de 1 kg în cazurile cu ascită şi edeme şi 0,5 kg în cazurile cu ascită fără edeme); diureza de peste 1000 ml se realizează pe seama volumului circulant şi nu pe seama ascitei;
- întreruperea temporară (timp de 3-4 zile) a diureticelor în caz de semne de deshidratare;
- evitarea diureticelor în caz de:
  - hemoconcentraţie (Ht > 35%)
  - uree > 70 mg/dl
  - creatininemie > 3 mg/dl
  - Na^+ urinar > 10 mEq/l
  - potasiemie > 5 mEq/l pentru economizatoarele de K^+ şi < 3,5 mEq/l pentru tiazidice
  - RA < 23 mEq/l sau > 30 mEq/l;
- evitarea paracentezelor evacuatorii masive (risc de dezechilibre hidroelectrolitice grave + stimularea secreţiei de aldosteron);
- evitarea paracentezei în caz de insuficienţă hepatică gravă (clasa Child C).

În caz de suspiciune de sindrom hepato-renal, se impun:

- sistarea diureticelor;
- reducerea ingestiei (1000 ml lichide/zi);
- diureză osmotică: MANITOL 20% i.v. 500 ml în 2h;
- expandare plasmatică (albumină umană 5% 250 ml).

Tratamentul ascitei refractare (10% din cazuri!):

1) asocierea paracentezei masive (10 litri) cu perfuzie i.v. de soluţii macromoleculare, fiecare 1000 ml de ascită evacuată necesitînd
   - ° ALBUMINĂ UMANĂ DESODATĂ 5% 10 g sau
   - ° DEXTRAN 70 8 g sau
   - ° GELATINĂ 2% 125 ml

   (ultimele două fiind mult mai ieftine şi mai accesibile);
2) derivaţii peritoneo-cave de tip Le Veen (folosesc valve unidirecţionale spre vena cavă inferioară); riscuri: infecţii, CID, trombozarea şuntului;
3) reperfuzarea i.v. a lichidului de ascită după ultrafiltrare şi concentrare (6-10 l/zi) = tratament "fiziologic";
4) şunt porto-cav transjugular intrahepatic;
5) transplant hepatic.

2.2. Hemoragia digestivă superioară

Pacienţii cu HDS se internează obligatoriu (preferabil în servicii ATI), chiar în caz de sîngerare redusă sau doar prezumtivă (oricînd putînd evolua cataclismic).

În plus, la pacienţii cu encefalopatie hepato-portală asociată se recomandă *intubaţie traheală*, care va permite:

- asigurarea ventilaţiei;
- prevenirea aspiraţiei traheale a conţinutului gastric;
- facilitarea controlului endoscopic eso-gastric.

1) **Repaus la pat** chiar dacă sîngerarea este mică, evoluţia fiind imprevizibilă.

2) **Recoltare** de grup sanguin, GR, Ht, Hb.

3) Instalarea unei **perfuzii de aşteptare** cu GLUCOZĂ 10% sau DEXTRAN 70 i.v. lent (pentru a asigura abordul venos pînă la stabilirea *indicaţiei de transfuzie:* GR < 3 mil/mm³ şi Hb < 7 g/dl).

   Reechilibrarea hemodinamică se face, de regulă, cu SÎNGE INTEGRAL sau MASĂ ERITROCITARĂ + PLASMĂ PROASPĂTĂ CONGELATĂ, fiind necesară atît combaterea hipoxiei (care poate agrava insuficienţa hepatică pînă la comă sau sindrom hepato-renal), cît şi aportul de factori ai coagulării.

   Monitorizarea hemodinamică va preveni supraîncărcarea volemică pentru a nu favoriza reapariţia sîngerării.

   N.B. La vîrstnici şi cardiaci, transfuziile şi perfuziile se administrează foarte prudent, sub controlul TA, PVC şi PAP, riscul hipertensiunii venoase portale şi sistemice favorizînd sîngerarea variceală şi EPA.

4) **Medicaţia hemostatică** – se recomandă numai în hemoragiile "în pînză", nefiind eficientă în cazul rupturii varicelor esofagiene:
   - ° TROMBINĂ USCATĂ – 1 flacon = 2 g × 2-3/zi p.o.;
   - ° TROMBINĂ UMANĂ – 1 flacon = 25 mg parenteral;
   - ° VENOSTAT (Reptilase-Kramer) – hemocoagulază purificată din venin de şarpe (favorizează transformarea fibrinogen → fibrină şi scăderea TC şi TS, dar nu şi a TP) – iniţial 2 fiole (1 f = 1 ml = 1 U Klobusitzki) i.v., apoi 1 f/6-8h s.c.;
   - ° ETAMSILAT (Dicynone) – iniţial 2 fiole i.v. (1 f = 250 mg), apoi 1 f/6-8h i.m.; scade TS (nu influenţează coagulabilitatea), scade permeabilitatea şi creşte rezistenţa capilară;
   - ° CALCIU GLUCONAT – 1-2 fiole/zi i.v. (1 f = 10 ml = 1000 mg) lent sau în perfuzie (administrarea rapidă induce senzaţie de căldură, greaţă, vărsături, transpiraţii, hTA!); intervenind pe mai multe paliere ale cascadei, favorizează coagularea;
   - ° CARBAZOCROMĂ (Adrenostazin) – 1-3 fiole/zi (1 f = 5 ml = 1,5 mg) i.m. sau în perfuzie; acţionează la nivel arteriolar, crescînd rezistenţa capilarelor.

5) Alimentaţie p.o. cu **lichide reci** de la gheaţă, cu efect hemostatic – DIETĂ HIDROLACTOZAHARATĂ: glucoză 5%, lapte îndoit cu ceai de mentă (pentru a preveni intoleranţa la lactoză), zeamă de compot, frişcă, ouă moi.

Scanned with OKEN Scanner

6) Antihipertensive portale – avînd efect vasoconstrictor în teritoriul splanhnic, reduc fluxul portal şi colateral (gastroesofagian), deviindu-l spre musculatura scheletică:

° VASOPRESINA (Pitresina) este un extras hipofizar care conţine 2 substanţe active: lisina-8-vasopresina şi arginina-8-vasopresina; acţionează asupra receptorilor V_1 ai musculaturii netede (efect vasoconstrictor) şi V_2 ai tubului renal colector (efect antidiuretic); în practică, se preferă ARGININ-VASOPRESINA SINTETICĂ 20 U solvite în 100 ml glucoză 5% i.v. în 10', repetabil la 4h.

Efecte secundare (în special la bolnavii vasculari, prin vasoconstricţia în alte teritorii):
- angor pectoris → IMA, aritmii;
- accidente vasculare cerebrale;
- angor abdominal → infarct mezenteric;
- criză hipertensivă → EPA (prin creşterea post-sarcinii).

Asocierea cu nitroglicerina previne aceste efecte (se menţine TAs ≈ 100 mm Hg).

Eficienţă: controlul HDS în 30-70% din cazuri.

° GLYPRESINA (Terlipresina) – triglicil-lisin-vasopresina este un analog sintetic mult mai eficient (control al HDS în 70-80% din cazuri) şi cu efecte secundare reduse – 1 mg i.v. în bolus (repetabil din 6 în 6h).

° SOMATOSTATINA (Modustatine) – tetradecapeptid izolat din hipotalamus, determină de asemenea vasoconstricţie splanhnică – 1 fiolă = 250 μg i.v. în bolus, apoi perfuzie continuă cu 0,4 μg/kgc/min, reducînd doza cu 50% la fiecare 6h.

Avantaje: la o eficienţă egală cu a vasopresinei, nu produce vasoconstricţie decît în teritoriul splanhnic şi azygos.

Dezavantaje:
- necesită perfuzie continuă (semiviaţă scurtă);
- cost ridicat.

° OCTREOTIDA – analog sintetic al somatostatinei (cu eficienţă superioară şi semiviaţă mai lungă), blochează eliberarea de peptide vasoactive – 25 μg/h în perfuzie (timp de 48 de ore), eventual precedată de un bolus de 50 μg.

Efecte secundare: nesemnificative.

Eficienţă: controlul HDS în 50% din cazuri.

7) Măsuri de prevenire a encefalopatiei portale:

- dietă cu reducerea proteinelor alimentare sub 20g/zi şi aport suplimentar de fibre (stimulează evacuarea);
- clismă evacuatorie înaltă;
- eventual aspiraţie a sîngelui gastric pe sondă Ewald, urmată de spălătură gastrică cu lichide reci (soluţie clorurosodică şi soluţie bicarbonatată);
- prevenirea putrefacţiei colice a proteinelor sanguine extravazate, folosind:
  ° LACTOZĂ pulvis, cîte 1 linguriţă cu vîrf, repetat, pînă apare tendinţa la diaree, pentru a favoriza flora de fermentaţie; are eficienţă în special la persoanele cu deficit de lactoză
  ° LACTULOZĂ – dizaharid sintetic neresorbabil şi nescindabil, dar fermentescibil în colon, avînd dublu efect: acidifiere locală cu inhibarea florei proteolitice (favorizînd-o pe cea fermentescibilă) şi accelerarea tranzitului (diaree osmotică), ceea ce reduce timpul disponibil pentru producerea şi absorbţia amoniacului – 30 ml × 4/zi p.o. (postprandial) sau 2 clisme zilnice cu 300 ml de lactuloză şi 700 ml de apă, pacientul aflîndu-se în poziţie Trendelenburg şi decubit lateral stîng (pentru a facilita umplerea colonului proximal)
  ° LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS se poate administra în acelaşi scop;
- administrare de antibiotice/chimioterapice pentru a inhiba flora proteolitică şi ureolitică:
  ° NEOMICINĂ 500-1000 mg/6h pe sondă sau în clismă înaltă (iniţial 1-2 g × 2-3/zi dizolvate în 200 ml NaCl 9‰, dar reducînd la jumătate doza imediat ce începe ameliorarea pentru a nu afecta flora saprofită) sau, în lipsă, STREPTOMICINĂ 500 mg/6h p.o.

8) Măsuri speciale (în caz de eşec):

- **tamponada mecanică** a varicelor esofagiene cu sonda Sengstaken-Blackmore care are un triplu lumen şi 2 balonaşe (unul pentru compresiunea gastrică, celălalt pentru compresiunea esofagiană), cel de-al 3-lea lumen permiţînd aspiraţia conţinutului gastric; se aplică o presiune de cca 40-50 mm Hg timp de 24h; hemostaza extravasculară realizată astfel este eficientă în 80% din cazuri, dar este greu tolerată, iar tentativa de îndepărtare a sondei precipită resîngerarea în 1/3-2/3 dintre cazuri; în cca 3% din cazuri induce complicaţii adesea fatale: ulceraţii sau ruptură de esofag, pneumonie de aspiraţie, asfixie prin obstrucţie laringeană în caz de ruptură a balonaşului; în general, este utilizată în prezent doar în caz de eşec sau contraindicaţii ale scleroterapiei endoscopice şi numai pînă la stabilizarea hemodinamică;
- **scleroterapia endoscopică** (STE) a varicelor constă în injectare intra- şi perivariceală de substanţe sclerozante (moruat de Na, polidocanol, hystoacril, glucoză 66%, alcool absolut), fiind eficientă în peste 90% din cazuri şi constituind astăzi *terapia de primă intenţie*; complicaţii (25% din cazuri): stricturi esofagiene, perforaţie esofagiană (în special la injectarea de alcool absolut), infecţii pulmonare, embolii sistemice, tromboza ramurilor mezenterice sau splenice ale portei;
- **ligaturarea endoscopică** (*banding*) a varicelor esofagiene pare a avea o eficienţă similară cu a scleroterapiei, metoda fiind folosită în special în cazurile de resîngerare variceală (efracţia inaugurală beneficiind de preferinţă de scleroterapie); în prezent, se recomandă ligatura pentru varicele mari, urmată de STE a varicelor mici (şedinţe succesive);
- **cateterizarea şi obliterarea percutană transhepatică** a varicelor (metoda Lunderquist & Vang) este eficientă în 75% din cazuri; complicaţii: pneumotorax, perforaţia colecistului, tromboze spleno-portale;
- **hemostaza chirurgicală** prin ligatura transesofagi-

Scanned with OKEN Scanner

ană a varicelor poate fi utilizată în extremis;
- **derivaţiile porto-sistemice** pot fi practicate de urgenţă, dar mortalitatea este ridicată (25-50%).

Prevenirea recidivei

1. **Betablocantele** – scad fluxul splanhno-portal şi azygos prin reducerea debitului cardiac (β_1-blocaj) şi vasoconstricţie splanhno-azygos (β_2-blocajul lasă α-receptorii liberi): PROPRANOLOL în doze progresive, de la 40 mg/zi pînă la doza care scade frecvenţa ventriculară cu 25% (atestă eficienţa), dar nu sub 50/min.
2. **Vasodilatatoarele:** ISDN, ISMN, NTG, CLONIDINĂ, KETANSERINĂ, MOLSIDOMINĂ.
3. **Constrictoarele sfincterului esofagian inferior** – ar reduce fluxul sanguin spre varice: METOCLOPRAMIDĂ, DOMPERIDON, CISAPRIDĂ.
4. **STE profilactică** ar scădea incidenţa recidivei HDS de cca 10 ori (decesul producîndu-se prin insuficienţă hepatică); se practică repetat, în şedinţe spaţiate la cîteva zile interval, pînă la rezolvarea tuturor cordoanelor variceale; metoda a fost propusă (ulterior abandonată) şi pentru profilaxia primului episod hemoragic.
5. **Derivaţiile porto-sistemice de decomprimare** (totale, parţiale, selective) implică mortalitate postoperatorie mare, beneficiul ulterior fiind modest.
6. **Embolizarea varicelor cu material coagulant** (prin cateterism venos).
7. **Şuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular** (ПІРSS) = crearea unei comunicări intrahepatice între ramurile portei şi venele suprahepatice cu ajutorul unei endoproteze plasată cu sonda cu balonaş.
8. **Transplantul hepatic** constituie in extremis tratamentul "optim".

2.3. Encefalopatia hepato-portală

2.3.1. Măsurile profilactice vizează atît factorii amoniogeni, cît şi pe cei neamoniogeni:

- prevenirea hemoragiilor digestive şi tratamentul prompt în cazul în care survin (hemostază + evacuarea sîngelui extravazat);
- aport proteic adecvat (1-1,2 g/kgc), dar toleranţa se testează progresiv, începînd de la 30 g/zi;
- tratament raţional cu diuretice, asigurînd valori normale ale potasiemiei;
- combaterea constipaţiei;
- tratamentul prompt al infecţiilor intercurente (pneumonii, infecţii ale tractului urinar, peritonită spontană);
- eradicarea infecţiei cu *Helicobacter pylori* (care, prin urează, descompune ureea eliminată la nivel gastric, generînd amoniu);
- corectarea anemiei şi hipoxiei tisulare;
- evitarea benzodiazepinelor şi a barbituricelor (la nevoie, se folosesc doze mici, prudente, preferîndu-se însă fenobarbitalul).

2.3.2. Tratamentul curativ

Principiile terapeutice se bazează pe rolul cheie al hiperamoniemiei (îmbunătăţirea şi deblocarea complexului receptor GABA-benzodiazepinic nefiind încă operaţională, deşi s-au propus atît utilizarea de aminoacizi ramificaţi, levo-DOPA, bromcriptină, cît şi de flumazenil).

2.3.2.1. Suprimarea factorului declanşator

- combaterea constipaţiei prin purgative (administrate pe sondă) sau clisme înalte (folosind soluţie acidă de acetat de sodiu sau cărbune activ) pentru a elimina produşii de putrefacţie intestinală;
- reducerea aportului proteic sub 20 g/zi pînă la rezolvarea episodului, apoi se creşte progresiv cu 10 g la 3 zile pînă la stabilirea toleranţei;
- suprimarea medicaţiei bogate în amoniu;
- tratarea energică a HDS şi evacuarea sîngelui prin aspiraţie gastrică şi clisme înalte;
- tratarea energică a infecţiilor acute febrile.

2.3.2.2. Reducerea florei microbiene proteolitice şi ureolitice prin antibioterapie

- NEOMICINĂ pe sondă sau în clismă înaltă, fracţionat (1-2 g/8h) şi reducînd doza după 3-5 zile la 2 g/zi deoarece, deşi absorbţia digestivă este minimă, poate avea efect cumulativ ototoxic şi nefrotoxic, în plus putînd afecta flora saprofită benefică (fermentescibilă);
- METRONIDAZOL 250 mg/8h × 5-7 zile;
- RIFAXIMINĂ (analog neresorbabil al rifampicinei) 300 mg/6h.

2.3.2.3. Inhibarea amoniogenezei cu dizaharide neresorbabile

- LACTULOZĂ (soluţie) 30 ml/6h pe sondă sau 300 ml × 2/zi în clismă;
- LACTILOL (pulvis) 10 g/8h pe sondă sau (ulterior) în alimente (are şi efect edulcorant);
- LACTAZĂ (în lipsa dizaharidelor sintetice) la pacienţii cu deficit lactazic;
- LACTOBACILUS ACIDOPHILUS sau ENTEROCOCCUS FAECIUM pot înlocui (pe criterii de concurenţă microbiană) flora de putrefacţie.

2.3.2.4. Acceptorii de amoniu

- MULTIGLUTIN (amestec de glutamaţi de Na^+, K^+ şi Mg^{2+}) 10 f/zi în perfuzie i.v.;
- ORNITINĂ-ASPARTAT 9-12 g/zi p.o.;
- ORNITINĂ-ALFA-CETOGLUTARAT (Ornicetil) 4-8 f/zi (1 f = 5 g) în perfuzie i.v.;
- ASPATOFORT 6-8 f/zi (1 f = 10 ml = 250 mg acid aspartic + 125 mg Vit. B_6) în perfuzie i.v.;
- SORBITOL-ARGININĂ 1-2 fl/zi (1 flacon = 250 ml = 12,5 g arginină + 25 g sorbitol) în perfuzie i.v. sau ROCMALINE 500-1000 ml/zi (1 flacon = 250 ml = 11,5 g arginină + 3,7 g acid malic).

2.4. Pileflebita

- antalgice neopiacee;
- antibiotice (AMPICILINĂ);

Scanned with OKEN Scanner

- anticoagulante (HEPARINĂ);
- pungă cu gheaţă.

2.5. Peritonita bacteriană spontană

2.5.1. **Măsurile profilactice** se recomandă a fi efectuate atît primar, la pacienţii cu risc (ascită săracă în proteine, HDS) sau anterior transplantului, cît şi secundar (după un episod infecţios):

° NORFLOXACIN 400 mg/zi în doză unică jurnalieră timp de 21 de zile sau

° CIPROFLOXACIN 500 mg/zi (doză unică jurnalieră) sau

° COTRIMOXAZOL 1 tb/12h × 21 de zile;

2.5.2. **Tratamentul curativ**

- stoparea corticoterapiei şi diureticelor;
- antibioterapie:
  - cefalosporine de generaţia a III-a timp de 5-15 zile, în funcţie de răspunsul terapeutic (reducerea PMN neutrofile cu 50% în lichidul de ascită):
    ° CEFOTAXIMĂ 2 g/6-8-12h i.v.
    ° CEFTRIAXONĂ 0,5-1 g/12h i.v.
    ° CEFTAZIDIMĂ 2 g/8-12h i.v.
  - chinolone: OFLOXACINĂ 400 mg/12h p.o.;
- antimicotice p.o.

2.6. Sindromul hepato-renal

Tratamentul este practic ineficient, de aceea doar *măsurile profilactice* sunt utile:

- evitarea diurezei brutale;
- evitarea uscării cu orice preţ a ascitei;
- expandare volemică + NORFLOXACIN (avînd în vedere predispoziţia la infecţii severe) asociate paracentezei în cazurile cu ascită refractară;
- corecţia promptă a dezechilibrelor electrolitice provocate de vărsături, diaree, hemoragii;
- evitarea medicaţiei nefrotoxice şi a inhibitorilor prostaglandin-sintetazei (INDOMETACIN);
- expandarea volemică, la primele semne de insuficienţă renală, cu albumină desodată sau sînge (menţinînd PVC între 6-10 cm H_2O);
- transplantul hepatic constituie unica terapie eficientă.

S-au mai propus (fără eficienţă cert probată):

- reperfuzarea lichidului de ascită;
- medicaţie vasoactivă (DOPAMINĂ, GLYPRESINĂ) asociată cu expandare volemică;
- dializă extrarenală (eficienţă redusă, complicaţii frecvente: HDS, tulburări de coagulare);
- şunt portosistemic intrahepatic transjugular (TIPSS).

2.7. Coma prin insuficienţă hepato-celulară

Presupune, în primul rînd, aceleaşi măsuri ca şi pentru encefalopatia portală:

- tratamentul energic al cauzei declanşatoare;
- suprimarea oricărei surse proteice;
- administrarea de glucoză 20% i.v. sau pe sondă, asociat cu vitamine din grupul B + suplimentare nutriţională parenterală cu lipide;
- corecţia dezechilibrelor hidro-electrolitice şi acido-bazice;
- antibiotice pe sondă;
- antiamoniacale;
- reducerea edemului cerebral cu MANITOL 20%.

În plus:

- HHC în doze mari: 500-1000 mg/zi;
- combaterea manifestărilor hemoragice.

Metode de excepţie:

◊ dializă extrarenală;
◊ circulaţie încrucişată cu ficat heterolog;
◊ exsanguinotransfuzie.

3. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

3.1. Procedurile decompresive

3.1.1. **Şunturile porto-sistemice totale sau parţiale**

Principiu: deturnează întreaga circulaţie portă de la ficat, reducînd presiunea în vena portă (PVP) de la 30 mm Hg la sub 10 mm Hg:

- fistula Eck (şunt termino-lateral porto-cav inferior cu ligatura capătului hepatic) scade PVP, dar nu şi ascita (presiunea sinusoidală rămîne ridicată);
- şunturile latero-laterale (porto-cav, cavo-mezenteric sau spleno-renal) abat afluxul spre sinusoidele hepatice, reducînd şi ascita.

Eficienţă:

- prevenţie bună a sîngerărilor variceale în 90% din cazuri;
- mortalitate operatorie = 8-15%;
- supravieţuire 35-50% la 3 ani şi 20-25% la 10 ani.

3.1.2. **Şunturile selective**

Principiu: decompresia prin *şunt distal spleno-renal sau coronaro-cav* ar permite menţinerea unui flux portal restant către ficat, suficient pentru a preveni encefalopatia, în timp ce fluxul transanastomotic este destul de mare pentru a preveni tromboza.

3.2. Procedurile devascularizante

Se realizează prin *devascularizare gastroesofagiană ± splenectomie*, avînd scopul de a menţine o bună perfuzie portală pentru a favoriza funcţionalitatea hepatocitară. Metoda este folosită cu predilecţie în Japonia (în SUA doar în cazul imposibilităţii realizării de şunturi).

3.3. Transplantul de ficat (Starzl - 1963!)

Indicaţii:

- ciroza hepatică în stadiul preterminal (inclusiv ciroza biliară, hemocromatoza şi boala Wilson);
- insuficienţa hepatică acută;
- tumorile primitive hepatice fără invazie de portă;
- tezaurismozele hepatice (Gaucher, Niemann Pick).

Eficienţă: riscul operator şi postoperator (hepatită virală pe ficat transplantat, imunodepresia long-term) determină

Scanned with OKEN Scanner

o supraviețuire de doar 75% la un an și 70% la doi ani în ciroza hepatică.

3.4. Splenectomia

Se recomandă în unele cazuri de hipersplenism necontrolabil terapeutic, dar cu măduvă activă (de tip sdr. Banti). Se utilizează excepțional în caz de hemoragii semnificative, repetitive, cu trombocitopenie importantă și splenomegalie grad III-IV, deoarece riscul operator este foarte ridicat. Episoadele izolate de hemoragii prin trombocitopenie se rezolvă prin transfuzii de trombocite.

4. PARTICULARITĂȚI TERAPEUTICE ÎN FUNCȚIE DE ETIOLOGIA CIROZEI

4.1. Ciroza postvirală – fiind cea mai frecventă etiologie, a constituit forma tratată pe larg mai sus.

4.2. Ciroza etanolică

- **suprimarea completă și definitivă a consumului de etanol sub orice formă** (inclusiv băuturile slab alcoolizate) constituie cheia unei terapii eficiente de frînare a evoluției; profilactic, dimensiunea socială a problemei impune un PROGRAM NAȚIONAL DE PREVENIRE ȘI COMBATERE A ALCOOLISMULUI;
- **suplimentare dietetică de vitamine din grupul B** (eventual injecții cu Vit. B_1, B_6, B_{12} în special în caz de polineuropatie asociată);
- **medicația antifibrogenetică** (colchicina) ar fi eficientă în cazul etiologiei etanolice;
- **transplantul de ficat** se poate propune în caz de ciroză clasa Child C, cu următoarele condiții:
  - abstinență totală verificată de mn. 6 luni
  - absența complicațiilor severe alcoolice extrahepatice
  - stabilitate socio-economică.

4.3. Ciroza biliară

- **îndepărtarea cauzei colestazei** în cazul cirozei secundare ori de cîte ori este posibil; în ciroza biliară primitivă CICLOSPORINA (în special aplicată în stadiul precirotic) ar putea fi eficientă avînd în vedere mecanismul patogenic imunitar;
- **dietă de cruțare hepatică + reducerea grăsimilor** la 40-50 g/zi + **completarea necesarului caloric** cu glucide;
- **corecția deficitului de vitamine liposolubile** (A, D, E, K) prin administrare parenterală ori de cîte ori se manifestă clinic (osteomalacie, osteoporoză, tulburări de vedere, sindom hemoragic) + tratament adjuvant cu calciu și expuneri controlate la ultraviolete;
- **combaterea pruritului:**
  - COLESTIRAMINĂ (Questran) – pentru chelarea acizilor biliari – 1 pachet = 5 g × 3/zi p.o. preprandial;

  în caz de eșec:
  - NALOXONĂ – 1 f = 1 mg × 2/zi (pentru scurte perioade); fiind antagonist morfinic, provoacă (în caz de supradozaj) hiperventilație, HTA și EPA

  sau PLASMAFEREZĂ in extremis.
- **tratamentul patogenic:**
  - ACID URSODEZOXICOLIC 300 mg × 2/zi sau 15 mg/kgc/zi reduce concentrația sanguină a acizilor biliari (cu efect cito-necrozant cunoscut) și ar frîna evoluția bolii: se poate asocia cu COLCHICINĂ 1 mg/zi sau METHOTREXAT 1 tb = 2,5 mg/zi și este indicat la pacienții simptomatici cu ciroză biliară primitivă și la cei cu ciroză biliară secundară la care cauza colestazei nu poate fi suprimată (ex.: colangita sclerozantă primară);
- **transplantul hepatic** – în caz de insuficiență hepatică progresivă, de preferință în stadiul preterminal.

4.4. Hemocromatoza

Preventiv:

1. **sfat genetic** + evitarea aportului excesiv de fier în hemocromatoza ereditară;
2. **supravegherea pacienților politransfuzați** (hemofilie, anemie aplastică) pentru diagnosticul precoce și tratamentul hemocromatozei înaintea apariției cirozei.

Curativ:

- **dietă** de cruțare hepatică și de echilibrare a diabetului; la nevoie, medicație antidiabetică; atenție la alimentele și medicamentele bogate în fier;
- **corectarea deficitelor asociate:** hipotiroidism, impotență, insuficiență cardiacă;
- **eliminarea fierului excedentar:**
  - sîngerările repetate prin flebopuncție constituie metoda cea mai eficientă; *tratamentul de atac* se face prin 1-2 sîngerări/săptămînă de cîte 500 ml timp de 1-3 ani (la fiecare sîngerare se pierd cca 200-250 mg Fe); eficiența: 1) Ht cu 5-10% sub valoarea de bază 2) coeficient de saturare a siderofilinei < 45% 3) feritinemie < 50 μg/ml; ulterior, se aplică un ritm de întreținere de 4-6 sîngerări/an
  - medicație chelatoare: DESFEROXAMINĂ (Desferal) – derivat de acid polihidroxaminic produs de Streptomices pilosus; *mod de acțiune*: afinitate pentru fier superioară siderofilinei; *mod de administrare*: 40 mg/kgc/zi s.c. sau în perfuzie i.v. ca doză de atac, întreținerea făcîndu-se cu 1 f = 500 mg/zi i.m.; asocierea de acid ascorbic în doze mici ar potența diminuarea urinară a fierului;
- **transplantul de ficat** constituie soluția de rezervă în cazurile cu insuficiență hepatică avansată; cardiomiopatia asociată poate impune transplant cardiac.

4.5. Boala Wilson

Preventiv: **sfat genetic** – evitarea consanguinității.

Curativ (scăderea capitalului cupric al organismului):

1) **dietă** cu reducerea aportului de cupru (ciuperci, ficat, ciocolată, crustacee, broccoli) și de cruțare hepatică;

2) **limitarea absorbției intestinale de cupru:**
   - SULFURĂ DE POTASIU (se transformă în sulfură de Cu neresorbabilă în intestin): p.o. 20 mg × 3/zi × 12 luni, apoi discontinuu;
   - ZINC ACETAT (ar determina sinteza hepatică de me-

Scanned with OKEN Scanner

tal-thioemină care inhibă absorbția intestinală de Cu): 75-300 mg/zi; se recomandă în caz de intoleranță la chelatori;

3) medicația chelatoare:

° D-PENICILAMINĂ (Cuprenil) – crește de 10-30 de ori eliminarea urinară de Cu – în doză de atac de 1,5-2 g/zi (1 tb = 250 mg), preprandial (cu o oră) și seara la culcare, timp de 12 luni (ameliorare clinică, inclusiv neurologică, cupremia liberă scăzînd sub 10 μg/dl, iar cupruria crescînd inițial masiv), apoi întreținere cu 1 g/zi (toată viața!); *precauții:* a) monitorizare clinică și hematologică inițial bisăptămînală (poate avea efecte secundare: febră, erupții cutanate, citopenii), asocierea de PREDNISON 30 mg/zi × 14-21 de zile putînd fi benefică b) asociere de PIRIDOXINĂ 25 mg/zi pentru a preveni/trata efectele secundare tardive posibile (sindrom nefrotic, lupus medicamentos, nevrită optică);

° TRIENTINA 1,5-2 g/zi se recomandă (cu eficiență mai modestă) bolnavilor cu intoleranță la D-penicilamină.

4) transplantul de ficat – este contraindicat în caz de afectare neurologică gravă și se indică în caz de:
- insuficiență hepatică severă (Child C)
- tineri refractari la tratamentul cu D-penicilamină
- forme fulminante (insuficiență hepatică acută).

Scanned with OKEN Scanner

36. CANCERUL HEPATIC

DEFINIŢIE: neoplazie avînd originea în parenchimul hepatic.

IMPORTANŢĂ:

- este cea mai frecventă neoplazie, cu mortalitatea cea mai crescută din lume (1,25 milioane de decese/an);
- zonele cu **incidenţă maximă**: Asia, Africa, Grecia, America de Sud (raport B/F = 5/1);
- zonele cu **incidenţă minimă**: America de Nord, Europa (raport B/F = 2/1);
- **în România** (1997): B = 9,62‰; F = 5,15‰.

RAPEL ANATOMO-PATOLOGIC

Forme histopatologice – **clasificarea tumorilor maligne primitive hepatice** după celula de origine:

- **adenocarcinomul** (derivat din hepatocit) – 90% din cazuri; variantă: *carcinomul fibro-lamelar*, cu evoluţie mai lentă;
- **colangiocarcinomul** (derivat din epiteliul căilor biliare intrahepatice);
- **angiosarcomul** (derivat din celulele Kupffer).

Forme rare:
- hepatoblastom (predomină la copii cu vîrsta sub 3 ani);
- cistadenocarcinom;
- carcinom scuamos.

Aspecte macroscopice

- masă unică;
- noduli multipli (teoria plurifocală a carcinogenezei) de culoare brună şi consistenţă parenchimatoasă.

Evoluţia locală este lentă, majoritatea deceselor se produc prin insuficienţă hepatică.

Invazia organelor vecine este mai frecventă în cazul hepatoblastomului (vena portă, vena hepatică, vena cavă, organele vecine).

Metastazarea (rară): pulmon (35%), ganglioni abdominali (20%), ganglioni laterocervicali (5%), vertebre (5%), rinichi (5%), suprarenale (3%).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

1.1.1. Factorii de risc

- afecţiuni hepatice preexistente:
  - hepatita cu virus B (50-60% dintre pacienţii cu cancer hepatic au AgHBs şi AgHBc pozitive; riscul de cancer hepatic creşte de 100 de ori!)
  - ciroza hepatică (preexistentă la 20-40% dintre pacienţii cu cancer hepatic)
  - hepatita cu virus C (riscul de cancer hepatic la persoanele cu titru crescut al Ac anti-HVC este 4 × N)
  - tezaurismozele (hemocromatoza, glicogenoza tip II);
- expunere la factori toxici:
  - aflatoxina B_1 (în ţările cu consum crescut de cereale infestate cu *Aspergillus flavus* producător de micotoxină incidenţa cancerului hepatic de 8 × N)
  - excesul de alcool şi tutun
  - steroizii androgenici
  - contraceptivele orale estrogenice
  - torotrastul (substanţă de contrast)
  - clorura de vinil
  - hipertirozinemia
  - diabetul zaharat aflat sub tratament cu insulină;
- deficite genetice:
  - deficitul de α_1-antitripsină
  - deficitul genei supresoare P_{53}.

1.1.2. Sindroamele paraneoplazice asociate

- febră de cauză neclară;
- eritrocitoză;
- ginecomastie;
- hipercalcemie;
- hipoglicemie;
- virilizare.

Scanned with OKEN Scanner

1.1.3. Datele clinice

1.1.3.1. Acuzele subiective

- dureri în hipocondrul drept şi epigastru;
- acuze dispeptice: inapetenţă, greaţă, balonări;
- astenie;
- dureri osoase;
- febră.

1.1.3.2. Semnele obiective

- scădere ponderală peste 10% din greutatea ideală;
- meteorism accentuat postprandial;
- hepatomegalie dură, neregulată (2/3 din cazuri), eventual cu frecătură la auscultaţie;
- splenomegalie (1/3 din cazuri);
- ascită (1/2 din cazuri) adesea hemoragică;
- icter.

Semne de alarmă sugestive

orice pierdere ponderală fără motivaţie
orice deteriorare rapidă a stării generale
orice febră de cauză neclară

la un cirotic sau la un pacient cu AgHBs (+) **sunt suspecte de cancer hepatic**

1.1.4. Datele biologice

- VSH accelerată;
- creşterea bilirubinei serice
- creşterea LDH
- scăderea albuminemiei

} prognostic rezervat

- creşterea γ-GTP (apare şi în etilismul cronic, dar nu în cazul hepatitelor cronice virale);
- creştere semnificativă (mai mult decît în ciroze) a α-fetoproteinei – valorile peste 1000 ng sau creşterile impun PBH.

1.1.5. Datele imagistice

1.1.5.1. Echografia obiectivează zone circumscrise, cu structură modificată, neomogenă, mixtă, cel mai frecvent hipoechogenă (metastazele sunt adesea hiperechogene şi cu halou hipoechogen periferic).

1.1.5.2. Computer-tomografia indică leziuni circumscrise izodense; are sensibilitate superioară echografiei.

1.1.5.3. RMN este superioară, dar costisitoare.

1.1.5.4. Scintigrafia

◊ cu Aur coloidal sau cu Technetium → defect de concentrare hepatică (zonele reci);
◊ cu Gallium → se fixează în hepatomul primitiv (zona caldă), dar nu şi în metastaze.

1.1.5.5. Angiografia selectivă (hepatică, celiacă, mezenterică superioară) atestă invazia în teritoriul portal.

1.2. Confirmarea diagnostică – examenul histopatologic al tumorii (fragment biopsiat la laparotomia exploratorie sau punctat bioptic recoltat prin echo- sau CT-ghidaj); pentru cazurile rezecabile (candidaţi la operaţie), în special la pacienţii cu α-FP crescută şi funcţie hepatică afectată (IQ < 75%), PBH poate fi amînată.

Riscurile PBH:

- risc hemoragic crescut în special în caz de hemangiom, angiosarcom şi chiar în adenocarcinom (se preferă PBH percutană cu ac fin prin aspiraţie echo- sau CT-ghidată);
- probabilitatea de chist hidatic contraindică PBH;
- laparotomia exploratorie permite o mai bună alegere a fragmentului de prelevat (control vizual direct) şi controlul hemoragiei.

2. DIAGNOSTICUL EXTENSIEI (stadializare)

Stadializarea reprezintă principalul factor prognostic şi prima etapă în stabilirea rezecabilităţii tumorii; sistemul de clasificare *TNM* al UICC din 1987 se aplică atît carcinoamelor hepato-celulare, cît şi colangio-carcinoamelor:

T = tumora primară

T0 = fără existenţa tumorii hepatice primare;
Tx = tumora primitivă hepatică nu poate fi demonstrată;
T1 = tumoră unică, cu ∅ ≤ 2 cm, fără invazie vasculară;
T2 = tumoră unică, cu ∅ ≤ 2 cm, cu invazie vasculară, sau tumori multiple limitate la un lob;
T3 = tumoră unică, cu ∅ > 2 cm, cu invazie vasculară, sau tumori multiple limitate la un singur lob;
T4 = tumori multiple în mai mulţi lobi sau tumoră care invadează un ram principal al venei porte sau al venei hepatice.

N = afectarea ganglionilor regionali*

Nx = ganglioni regionali care nu pot fi evaluaţi;
N0 = fără metastaze în ganglionii regionali;
N1 = cu metastaze în ganglionii regionali.

* Ganglionii regionali sunt consideraţi cei ai hilului hepatic (situaţi în vecinătatea ligamentului hepatico-duodenal).

M = metastaze la distanţă

Mx = prezenţa metastazelor la distanţă nu este demonstrată;
M0 = fără metastaze la distanţă;
M1 = cu metastaze la distanţă.

Clasificarea stadială TNM a cancerului hepatic

Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
Stadiul IV-A	T4	orice N	M0
Stadiul IV-B	orice T	orice N	M1

Scanned with OKEN Scanner

Factorii prognostici:
- numărul, mărimea şi localizarea tumorilor hepatice;
- prezenţa invaziei vasculare;
- rezerva funcţională hepatică;
- starea generală a pacientului.

Supravieţuirea medie este de cca 6 luni din momentul diagnosticării.

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

Evoluţia este accelerată în zonele meridionale africane (dublarea volumului tumorii în 10 zile) şi mai lentă în America de Nord, Europa, Asia de Est şi Australia, cu diseminare prin contiguitate sau pe cale hematogenă.

3.1. Ascita hemoragică

3.2. Icterul mecanic (colestază intra- sau extrahepatică, după cum tumora evoluează intra- sau extraparenchimatos).

3.3. Sindromul Budd-Chiari – obstrucţie tumorală a venelor suprahepatice, cu dureri lancinante în hipocondrul drept, febră, icter, ascită (deces în 4-6 săptămîni).

4. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

4.1. Metastazele hepatice ale altor cancere – în special organele al căror sînge drenează spre vena portă (stomac, colon, pancreas), dar şi alte tumori: melanoame, cancer pulmonar, vezical sau orofaringean; scintigrafia cu Gallium le poate diferenţia de tumorile primitive.

4.2. Limfoamele maligne – ficatul şi splina fiind cele mai frecvente localizări extraganglionare.

4.3. Histiocitoza malignă medulară

4.4. Tumori benigne: hemangiom, adenom benign (după tratament cu anticoncepţionale).

4.5. Hipoplazia nodulară focală

4.6. Chistul hidatic hepatic

TRATAMENT

1. CURA CHIRURGICALĂ RADICALĂ

Indicaţii: tumori unice sau unilobulare, fără afectarea funcţiei hepatice (condiţie îndeplinită doar de 5-10% din pacienţi).

Rezultate: supravieţuire la 5 ani ≈ 12-30% (sub 20%). Tumorile mici (∅ < 2 cm) au prognostic mai bun; în tumorile mari (∅ > 5 cm) decesele ulterioare se produc în proporţie de 50% prin recidivă tumorală sau insuficienţă hepatică. Bolnavii cu leziuni unice de 2-5 cm supravieţuiesc în proporţie de 40-45% la 5 ani dacă: 1) funcţia hepatică este bună; 2) îngrijirea postoperatorie în serviciul ATI este adecvată (monitorizare cardiovasculară, ventilaţie mecanică, susţinere metabolică).

Procedee:
1) rezecţia tumorii cu margini de siguranţă în parenchimul sănătos: (sub)segmentectomie, lobectomie extinsă sau hemihepatectomie (după caz) + limfadenectomie regională;
2) hepatectomie totală urmată de transplant hepatic.

Contraindicaţii:
- localizări multifocale;
- ficat cirotic cu:
  - rezervă funcţională hepatică redusă sau
  - hipertensiune portală.

2. RADIOTERAPIA

Eficienţa este limitată din cauza: 1) radiorezistenţei adenocarcinomului; 2) toleranţei scăzute a parenchimului hepatic normal (dozele de peste 30 Gy conduc la hepatită radică după 3 săptămîni!).

Radioterapia externă asociată cu chimioterapie citostatică (ADRIAMICINĂ sau FLUOROURACIL) combinată cu Ac radiomarcaţi (Iod^{131}-antiferirină) dublează supravieţuirea la pacienţii cu cancer hepatic nerezecabil (de la 5 la 10 luni), dar cu efecte secundare toxice.

Hepatoblastomul la copii este radiosensibil (dar şi parenchimul normal!); se asociază doze de 30 Gy post-rezecţie şi post-chimioterapie (în tumorile mici).

În scop paleativ se aplică doze mici (fără efecte toxice majore): 300 cGy/zi × 7 zile.

3. CHIMIOTERAPIA

Chimioresponsivitatea hepatocarcinomului este de asemenea redusă.

3.1. Chimioterapia sistemică

Răspunsul tumoral nu depăşeşte 20% din cazuri, iar supravieţuirea medie rămîne de 3-6 luni.

- **monochimioterapia** se foloseşte la pacienţii cu şansă de supravieţuire redusă (cîteva luni):
  - ADRIAMICINĂ 50-75 mg/m² la 3-4 săptămîni; răspuns tumoral = 30%; supravieţuire medie = 12-20 de săptămîni
  - 5-FLUOROURACIL 400 mg/m²/zi i.v. × 5 zile consecutive la fiecare 4 săptămîni; răspuns terapeutic = 20% din cazuri
  - MITOMICINA C 10-12 mg/m² la 5-6 săptămîni; răspuns terapeutic = 20% din cazuri;
- **polichimioterapia** nu oferă avantaje suplimentare.

3.2. Chimioterapia regională

Administrarea în perfuzie în artera hepatică pare a da răspunsuri terapeutice superioare în cazurile selecţionate (efectul asupra perioadei de supravieţuire este controversat). Se folosesc:

- DOXORUBICINĂ 40 mg/m² sau

Scanned with OKEN Scanner

° CISPLATINA 100 mg/m² sau
° MITOMICINA C 10 mg/m².

4. CHEMOEMBOLIZAREA

- **asocierea la chimioterapia regională intraarterială a unui agent embolizant** (sponge de gelatină, microsfere de etil-celuloză) sau **a ligaturii arterei hepatice respective** poate fi utilizată fie preoperator (reduce sîngerarea), fie paleativ (în tumorile nerezecabile); embolizarea transcateter dă 40-50% răspunsuri obiective tumorale şi supravieţuire medie peste 12 luni; *efecte secundare*: hepatalgii, pleuro-peritonită, hepatocitoliză, febră.
- **instilarea intralezională percutană de alcool absolut** sub control echografic poate da rezultate superioare la pacienţi selecţionaţi – 80% supravieţuiri la 5 ani!

Indicaţiile chemoembolizării: adenocarcinom hepatic nerezecabil +

- boală limitată la ficat;
- stare generală bună;
- absenţa ascitei;
- funcţie hepatică acceptabilă:
  - albuminemie > 25 g/dl
  - bilirubinemie < 3 mg/l
  - timp de protrombină = N.

5. ALTE TERAPII (boala metastatică nerezecabilă)

° TAMOXIFEN (blocant al receptorilor estrogenici care sunt prezenţi în 40% din tumori) 1 cp = 10 mg × 3/zi → ar duce la supravieţuiri pînă la 1 an în unele cazuri;

° INTERFERON-α_2-RECOMBINANT 5 mil UI/m²/zi × 3 săptămîni ar diminua tumora şi ar favoriza supravieţuirea.

6. TRATAMENTUL PALEATIV

Cazurile cu factori prognostici defavorabili (HTP, insuficienţă hepatică, ascită, caşexie) beneficiază de:

- terapie nutriţională (perfuzii cu glucide, lipide emulsionabile hidrosolubile, aminoacizi);
- antiemetice;
- antalgice.

Scanned with OKEN Scanner

37. LITIAZA BILIARĂ

DEFINIŢIE: formarea de calculi în colecist şi/sau căile biliare ca urmare a precipitării unor constituenţi biliari colesterolici, pigmentari (bilirubinat de calciu) sau calcici (carbonat de calciu).

IMPORTANŢĂ:

Este cea mai frecventă afecţiune a tractului biliar, afectînd cca 20% dintre femei şi 8% dintre bărbaţii în vîrstă de peste 40 de ani. Prevalenţa bolii în Europa este estimată la 15-30% (în Germania ar exista peste 10 milioane de pacienţi, numărul de cazuri noi fiind de cca 300.000 anual). În România ar afecta cca 17% dintre femei şi 7,5% dintre bărbaţi. În SUA numărul bolnavilor ar fi de peste 20 de milioane, în fiecare an fiind diagnosticate cca 1 milion de cazuri noi, iar numărul colecistectomiilor laparoscopice ar depăşi 500.000 anual.

Calculii colesterolici predomină în Europa, America şi Australia, iar cei bilirubinici în Asia şi Africa (în legătură cu standardul socio-economic şi modul de alimentaţie).

RAPEL ETIOPATOGENIC

Calculii se formează de obicei în vezicula biliară de unde pot migra în coledoc, anclavîndu-se pe parcurs sau eliminîndu-se în duoden; mai rar, se pot forma în căile biliare (intra- sau extrahepatice).

Obstrucţia canalului cistic favorizează precipitarea în bilă a carbonatului de calciu cu depunere ulterioară pe calculi preexistenţi sau tapetînd întreaga mucoasă ("vezicula de porţelan").

Litogeneza prezintă particularităţi în funcţie de natura calculului (20% dintre calculi sunt puri – fie colesterolici, fie pigmentari – iar 80% sunt micşti):

- *Calculii colesterolici* se formează în condiţiile coexistenţei a trei premize patologice:
  - staza consecutivă hipokineziei şi hipotonicităţii
  - suprasaturarea bilei în colesterol consecutiv fie hiperproducţiei sau hipocatabolizării acestuia, fie deficitului de acizi biliari
  - precipitarea colesterolului din soluţie (nucleaţie) consecutiv unui exces de factori pronucleanţi (mucine, imunoglobuline, aminopeptidază, α_1-glicoproteină acidă) sau unui deficit de factori antinucleanţi proteici (apolipoproteine, concanavalină) sau neproteici (calciu, lecitină etc.).
- *Calculii pigmentari* sunt formaţi din bilirubinat de Ca:
  - *calculii bruni* se formează în condiţii de stază, suprainfecţie (cu efect hidrolizant asupra lipidelor şi a bilirubinei conjugate) şi creştere a concentraţiei de Ca^{2+};
  - *calculii negri* se formează în context hiperhemolitic cu exces consecutiv de bilirubină în condiţii de stază (care favorizează deconjugarea bilirubinei) şi exces de calciu.

Factorii favorizanţi ai litogenezei:

◊ vîrsta (frecvenţă mai mare după 40 de ani, atingînd incidenţa maximă spre 70-80 de ani);

◊ sexul – predomină la femei (metabolizarea hormonilor estrogeni creşte saturaţia bilei în colesterol şi scade nivelul acizilor biliari); administrarea de estrogeni (contraceptive orale, tratamentul menopauzei sau al cancerului de prostată) dublează incidenţa litiazei biliare;

◊ obezitatea (dar şi cura de slăbire rapidă, precum şi postul prelungit – prin scăderea secreţiei acizilor biliari), by-pass-ul biliopancreatic (practicat în cazurile cu obezitate morbidă);

◊ dislipoproteinemiile (tipurile IIb şi IV);

◊ diabetul zaharat (prin hipotonia veziculară neuropatică şi dislipoproteinemie);

◊ afecţiunile ileonului terminal (prin perturbarea ciclului entero-hepatic al acizilor biliari);

◊ sarcina (efectul miorelaxant al progesteronului în ultimul trimestru);

◊ alimentaţia hipercalorică, hiperlipidică, hipercolesterolemiantă;

◊ unele medicamente: fibraţii, hormonii estrogeni, contraceptivele orale.

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA EXISTENŢEI LITIAZEI

1.1. Prezumţia clinică

1.1.1. **Forma asimptomatică** (25-90% din cazuri) constituie o descoperire radiologică, echografică, operatorie sau necroptică; vîrstnicii şi diabeticii evoluează adesea asimptomatic sau cu acuze fruste.

1.1.2. **Forma dispeptică** prezintă acuze dispeptice, nepatognomonice, de tip biliar (jenă în hipocondrul drept, balonări postprandiale, flatulenţă şi eructaţii, gust amar, greaţă, uneori vărsături, tulburări de tranzit), declanşate de ingestia de alimente colecistokinetice (grăsimi, ouă prăjite sau maioneză, prăjeli, rîntaşuri, tocături, smîntînă, ciocolată).

1.1.3. **Forma colicativă** are ca substrat o contracţie spastică, brutală şi disarmonică a veziculei biliare, cu creşterea presiunii intraveziculare, survenită adesea nocturn, după un prînz colecistokinetic sau după o stare conflictuală.

Subiectiv: durere colicativă în hipocondrul drept, iradiată în epigastru, umărul drept şi spate, însoţită de transpiraţii, greaţă şi vărsături (alimentare şi biliare) şi care durează de obicei 15-30' (colicile prelungite, asociate cu febră sau/şi icter sugerează complicaţii).

Obiectiv: sensibilitate la palpare în punctul cistic (manevra Murphy), uneori colecist palpabil (hidrops vezicular prin blocarea canalului cistic) sau chiar apărare musculară.

1.2. Confirmarea diagnosticului

Metodele clasice:

1.2.1. **Radiografia abdominală pe gol** evidenţiază, în cca 15-20% din cazuri, calculi radioopaci sau veziculă "de porţelan"; aria de proiecţie: din profil, anterior corpilor vertebrali.

N.B. Radioopacitatea calculilor contraindică litoliza orală!

1.2.2. **Colecistografia orală** evidenţiază, în 85-95% din cazuri, calculi radioopaci sau radiotransparenţi, putînd indica poziţia şi uneori numărul lor; calculii mici de colesterol pot "pluti" în veziculă.

Absenţa opacifierii veziculei biliare poate fi dată de:

- veziculă plină de calculi;
- obstruarea canalului cistic (calcul inclavat);
- alterarea mucoasei veziculare, cu pierderea capacităţii de concentrare;
- insuficienţă hepatică;
- incontinenţă de sfincter Oddi.

N.B. a) colecistografia orală nu oferă indicaţii deosebite în litiaza de cale biliară;

b) prînzul Boyden (colecistokinetic) aduce informaţii suplimentare asupra contractilităţii vezicii (necesare deciziei de iniţiere a litolizei orale).

1.2.3. **Colangiografia intravenoasă** prezintă avantajul de a evidenţia şi coledocul, fiind recomandabilă în caz de colecist exclus (obiectivează litiaza de cale biliară în 55-88% din cazuri).

Metodele moderne:

1.2.4. **Echografia** este astăzi PROCEDEUL DE ELECŢIE, prezentînd *avantaje* incontestabile:

- evidenţiază peste 95% dintre calculi, inclusiv pe cei cu diametrul sub 2 mm;
- nu este contraindicată în sarcină, icter, hipersensibilitate la iod, insuficienţă hepatică;
- neinvazivă (uşor acceptată de pacient);
- ieftină;
- permite diagnosticul diferenţial cu polipii şi tumorile veziculare;
- contribuie la diagnosticul complicaţiilor.

Dezavantaj: relaţiile asupra compoziţiei, mărimii şi numărului de calculi – necesare iniţierii litolizei orale – sunt insuficient de precise.

Metodele combinate (EDS + Rx):

1.2.5. **Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă**

Avantaje:

- permite evidenţierea arborelui biliar, substanţa de contrast fiind introdusă direct în căile biliare;
- vizualizează litiaza coledociană;
- obiectivează leziunile asociate;
- este utilă pentru diagnosticul diferenţial (neoplasm de cap de pancreas, colangiocarcinom, ampulom vaterian);
- permite manevre terapeutice: sfincterotomie endoscopică cu decomprimarea căii biliare principale şi extragerea calculilor.

N.B. a) **echoendoscopia, CT şi RMN** sunt examene de excepţie, costisitoare, justificate doar in extremis (eşec al metodelor curente în diagnosticarea exactă a complicaţiilor şi leziunilor asociate);

b) **scanarea radioizotopică** (cu acid amino-diacetic marcat cu Tc^{99m}, rapid extras din sînge şi eliminat prin bilă puternic concentrat) permite identificarea obstrucţiilor ductale şi diagnosticarea colecistitei; metoda este contraindicată la gravide.

1.3. Explorările complementare biologice

- ❑ *litiaza necomplicată* – investigaţii umoral-biochimice normale;
- ❑ *litiaza satelită* – date biologice caracteristice bolii de bază (dislipoproteinemie, diabet zaharat, hemoliză);
- ❑ *litiaza complicată* – sindrom inflamator (VSH accelerată, leucocitoză cu neutrofilie, hiperfibrinogenemie) şi sindrom colestatic (hiperbilirubinemie, creşterea fosfatazei alcaline, colalurie etc.).

2. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

2.1. Complicaţiile infecţioase

2.1.1. **Colecistita acută** apare în 10% din cazuri şi constituie (90%) complicaţia unei litiaze (prin suprainfecţie).

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea durerii colicative cu sindrom infecţios (frisoane, febră, stare de rău, cefalee), hipersensibilitate la palparea în hipocondrul drept (manevra Murphy pozitivă), precum şi aspectul echografic de edematiere importantă a pereţilor unui colecist litiazic sunt sugestive pentru diagnostic. Evoluţia este rapid favorabilă sub tratament antibiotic.

2.1.2. **Colecistita purulentă** (piocolecist), spre deosebire de forma cataralâ (descrisă mai sus), evoluează cu apărare musculară, semne de iritaţie peritoneală şi plastron (pericolecistită); nu cedează la administrarea de antibiotice, necesitînd rezolvare chirugicală.

Complicaţii:

◊ perforaţie (peritonită biliară);
◊ abces hepatic/subfrenic;
◊ pleurezie purulentă dreaptă;
◊ septicemie şi şoc toxico-septic (în forma gangrenoasă, care evoluează de regulă pe teren imunodeficitar);
◊ fistule interne bilio-biliare (spre canalul coledoc) sau bilio-digestive (spre duoden sau jejun) şi externe (la piele).

2.1.3. **Angiocolita** complică de obicei litiaza coledociană şi se manifestă prin *triada*: hepatomegalie dureroasă + icter + febră şi frisoane; poate determina de asemenea abces hepatic, fistule biliare, perforaţie cu peritonită biliară.

2.2. Complicaţiile mecanice

2.2.1. **Hidropsul vezicular** = distensia veziculei biliare consecutiv obstrucţiei infundibulo-cistice prin inclavarea unui calcul (uneori asociată şi cu suprainfecţie); la palpare vezicula este destinsă, piriformă, dureroasă.

2.2.2. **Icterul mecanic** apare consecutiv obstrucţiei prin calcul inclavat în calea biliară principală; ocluzia cronică poate determina colangită şi ciroză biliară secundară (rară astăzi).

2.2.3. **Ileusul biliar** se produce consecutiv migrării unui calcul în intestin printr-o fistulă bilio-digestivă; tabloul de ocluzie intestinală precedată de colică biliară febrilă este sugestiv.

2.3. Complicaţiile degenerative

(malignizarea) – litiaza veziculară a fost considerată (după studii mai vechi) ca principal factor de risc pentru cancerul de veziculă biliară; cu toate acestea, frecvenţa de apariţie este de numai 1‰/an.

2.4. Complicaţiile viscerale

2.4.1. **Pancreatita acută** – litiaza biliară constituie un factor etiologic major, calculii mici putînd migra prin cistic, coledoc şi sfincterul Oddi blocînd ductul pancreatic şi determinînd hipertensiune canalară intrapancreatică; puseele repetate pot determina

2.4.2. **Pancreatita cronică**

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

3.1. Afecţiunile cu dureri intense

a) colici abdominale:
- criză ulceroasă (în special ulcerul perforat)
- apendicită acută subhepatică sau retrocecală
- pancreatită acută
- colică renală dreaptă
- colică saturnină
- colică tabetică
- porfirie acută
- herpes zoster

b) junghiuri toracice:
- pneumonie
- pleurezie
- pleurită sica
- pneumotorax
- infarct miocardic acut
- infarct pulmonar
- embolie pulmonară
- disecţia aortei abdominale

3.2. Afecţiunile dispeptice

- reflux-like
- ulcer-like
- tulburări diverse de motilitate
- colon iritabil

3.3. Afecţiunile icterigene

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL MEDICAL

1.1. Tratamentul colicii biliare

1.1.1. **Repausul la pat** este obligatoriu în criză, asociind sedative (MEPROBAMAT, HIDROXIZIN, DIAZEPAM).

1.1.2. **Dieta de cruţare hidro-zaharată** (ceai, compot, supe de zarzavat) în cursul colicii; după încetarea durerilor, se vor evita alimentele colecistokinetice, permiţîndu-se însă laptele ecremat, piureurile din legume şi zarzavaturi, brînza de vaci proaspătă, carnea fiartă.

1.1.3. Tratamentul medicamentos

1.1.3.1. **Antalgice-antispastice**, administrate singure sau în asociere, repetabile la nevoie (la cîteva ore interval):

° ATROPINĂ 1 mg i.m. sau s.c.;
° BROM-BUTIL-SCOPOLAMINĂ 10 mg i.m.;
° PAPAVERINĂ 40 mg i.m.;

Scanned with OKEN Scanner

° NORAMIDOPIRINĂ 500 mg i.v. sau i.m.;
° NOVOCAINĂ 1% 10 ml (100 mg) i.v., eventual în perfuzie (20 ml de novocaină în 250 mg de soluție glucozată 5%);
° INDOMETACIN (și, în general, inhibitorii sintezei de PG) – calmează durerea prin reducerea secreției de mucus și reducerea presiunii intraveziculare;
° NITROGLICERINA 0,5-1 mg s.l. înlătură spasmul oddian.

Deși de regulă contraindicate (deoarece pot induce spasm oddian și pot masca peritonita), în extremis se pot administra PETHIDINĂ sau MORFINĂ în asociere cu ATROPINA.

N.B. Complicațiile infecțioase contraindică medicația antalgică de primă intenție (maschează simptomatologia).

1.1.3.2. **Antiemetice**

° PROCLORPERAZINUM (Emetiral) 1 dg = 50 mg sau 1 sup = 50 mg, repetabile de 3-4 ori în 24h;
° THIETILPERAZINUM (Torecan) 1 dg = 6,5 mg sau 1 f = 6,5 mg × 3/zi;
° CLORPROMAZINĂ (Plegomazin, Largactil) 1 dg = 1 f = 25 mg, repetabil de 3 ori/zi.

1.1.3.3. **Antiinfecțioase**, doar în caz de febră:

° AMPICILINĂ (deoarece are eliminare predominant hepato-biliară) 500 mg/6h.

1.1.4. Tratamentul local

- *în caz de febră* – pungă cu gheață (efect antiinflamator);
- *în caz de afebrilitate* – termofor cald (efect antispastic).

1.2. Tratamentul între colici

1.2.1. Dieta

Regimul va fi complet, administrat în prînzuri mici și repetate (fără mese copioase), cu respectarea intoleranțelor individuale.

Alimente nerecomandabile (cele colecistokinetice):

❖ alimente bogate în grăsimi animale și colesterol:
  – carne grasă de porc, untură, slănină, smîntînă
  – gălbenuș de ou, maioneze
  – viscere (creier, rinichi, ficat)
  – prăjeli, rîntașuri, tocături
  – fructe oleaginoase (nuci, alune etc.);
❖ condimente;
❖ băuturi alcoolice.

Restricțiile alimentare au viză triplă:

1. reducerea aportului de colesterol (eficiența pare a fi însă iluzorie, fiind vorba în special de o hiperproducție endogenă);
2. prevenirea declanșării colicii;
3. prevenirea și combaterea obezității (favorizează staza biliară).

N.B. Asocierea de fibre în alimentație (30 g tărîțe/zi) ar avea efect benefic (absorb apa, diminuînd timpul de contact al acizilor biliari cu bacteriile și sustrăgîndu-i astfel degradării intempestive).

1.2.2. Tratamentul antiinfecțios

Întrucît infecția favorizează litogeneza, iar litiaza favorizează suprainfecția, tratamentul antiinfecțios este util pentru întreruperea acestui cerc vicios.

Administrarea profilactică se recomandă la diabetici, vîrstnici peste 60 de ani, coledocolitiazici.

1.2.3. Litoliza medicamentoasă poate fi realizată în două maniere:

1.2.4.1. **Litoliza medicamentoasă lentă** utilizează ACID CHENODEZOXICOLIC (Chenodex, Chenofalk) 15 mg/kgc/zi sau ACID URSODEZOXICOLIC (Delursal, Ursofalk) 8 mg/kgc/zi (1 tb = 250 mg) în cure cronice de 12-24 de luni (pînă la 36 de luni); eficiența apare abia după 6-12 luni (la cca 50% dintre pacienții bine selecționați).

Mecanism de acțiune: inhibă HMG-CoA-reductaza (care favorizează sinteza hepatică a colesterolului), modificînd raportul acizi biliari/(fosfolipide + colesterol) și determinînd trecerea sau menținerea colesterolului în stare solvită.

Indicații: litiaza colesterolică simptomatică – calculi radiotransparenți cu diametrul (optim) ≤ 10 mm (dar se poate încerca și la diametre de pînă la 20 mm).

Condiție: colecist funcțional.

Contraindicații:
– calculi radioopaci;
– sarcină;
– colecist nefuncțional, plin cu calculi sau calcificat;
– litiază complicată;
– disfuncție hepatică;
– calculi canaliculari.

Efecte secundare:
– diaree;
– hepatocitoliză (creștere moderată a TGP);
– creștere moderată a LDL-colesterolului;
– risc de migrare a calculului (prin micșorare).

Avantaje:
– metodă neinvazivă;
– reprezintă o soluție alternativă pentru pacienții cu risc operator ridicat.

Dezavantaje:
– risc ridicat (50% la 5 ani) de recurență (colecistul cu factorii săi favorizanți ai litogenezei rămîne intact);
– preț de cost ridicat.

1.2.4.2. **Litoliza medicamentoasă rapidă** utilizează METIL-TERȚBUTIL-ETER introdus pe cateter de 1,7 mm transcutan intravezicular (sub anestezie locală și sub control radiologic sau echografic), substanța fiind alternativ aspirată și injectată de mai multe ori, disoluția completă a calculilor colesterolici realizîndu-se în peste 90% din cazuri; activitatea curentă poate fi reluată după 1-3 zile.

Indicații: calculi colesterolici mari (diametru > 30 mm).

Avantaje:
– metodă rapidă (eficientă în cîteva ore);
– reprezintă o soluție alternativă în caz de contraindicație absolută pentru colecistectomie.

Scanned with OKEN Scanner

Dezavantaje:
- metodă invazivă, incomodă pentru pacient şi dificilă din punct de vedere tehnic pentru medic;
- efecte secundare: dureri abdominale, diaree;
- conservarea veziculei implică risc ridicat de recurenţă.

N.B. Utilizarea ACIDULUI ETILEN-DIAMINO-ACETIC (EDTA) pentru liza calculilor de bilirubinat de calciu este în curs de evaluare.

1.2.5. Litotriţia – fragmentarea calculilor se poate realiza în două maniere:

1.2.5.1. Litotriţia extracorporeală foloseşte un aparat (litotritor) pus la punct de aceeaşi echipă de la firma Dornier-München care a introdus şi litotriţia urinară (Sauerbruch et al.). Aparatul generează unde de şoc de energie înaltă direcţionate asupra veziculei (sub control echografic). Sunt emise, sub anestezie generală sau epidurală, cca 600-1500 de unde cu o durată de 1'' în interval de 60-120', sincronizat cu ECG (pentru a evita riscul de FbV). Dezintegrarea calculilor se produce atît sub acţiunea forţei compresive (presiune transmisă direct), cît şi sub acţiunea forţei extensive (fenomen de microcavitaţie). Şedinţa este urmată eventual de litoliză medicamentoasă sau sfincterotomie endoscopică (pentru a elimina fragmentele mari).

Criteriile de elecţie:

1. calculi radiotransparenţi (necalcificaţi);
2. colici biliare în istoric (litiază simptomatică);
3. veziculă biliară vizibilă la colecistografia orală;
4. calculi cu diametrul sub 30 mm (1-3 calculi);
5. absenţa colecistitei acute;
6. absenţa sarcinii.

1.2.5.2. Litotriţia intracorporeală este utilizată de obicei ca metodă adjuvantă sfincterotomiei endoscopice, pentru a fragmenta calculii coledocieni, favorizîndu-le eliminarea. Există în prezent patru metode, ultimele trei fiind încă în faza de experiment clinic:

- LITOTRIŢIA MECANICĂ utilizează o sondă metalică cu paner care capturează calculul şi-l sfărîmă, fiind eficientă în 85% dintre cazuri (eşec în cazul calculilor hiperduri sau cu diametrul peste 4 mm);
- LITOTRIŢIA CU ULTRASUNETE;
- LITOTRIŢIA CU UNDE DE ŞOC;
- LITOTRIŢIA CU LASER.

2. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Are avantajul de a trata radical litiaza deoarece îndepărtarea concomitentă a veziculei biliare exclude recurenţa.

2.1. Tratamentul litiazei veziculare

2.1.1. Colecistectomia clasică (deschisă, convenţională)

Indicaţii:
- cu viză profilactică (în afara complicaţiilor) – efectuată "la rece", cu evoluţie postoperatorie favorabilă (mortalitate sub 0,5%) – în litiaza asimptomatică în următoarele situaţii:
  - copii şi tineri (afecţiunea are şanse mari de a deveni simptomatică sau complicată ulterior)
  - litiază biliară pigmentară la pacienţii cu drepanocitoză (colici biliare care pot fi confundate cu trombozele abdominale)
  - obezitate gradul III la care se practică by-pass intestinal
  - litiază descoperită intraoperator
  - anomalii ale aparatului bilioexcretor care ar putea favoriza transformarea malignă
  - pacienţi diabetici (risc de complicaţii septice grave cu mortalitate operatorie mare)
  - colecist nefuncţional (exclus radiologic sau "veziculă de porţelan") – risc de colecistită acută sau malignizare
  - litiază cu calculi mici (risc ridicat de migrare infundibulo-cistică şi coledociană)
  - tineri care se deplasează în zone fără asistenţă medicală;
- cu viză curativă (intervenţia "la rece" este preferabilă) în caz de:
  - litiază simptomatică (colici biliare recurente, frecvente)
  - litiază complicată (mortalitatea operatorie ≈ 1,5%): colecistită acută, litiază/stenoză coledociană, fistule, angiocolită litiazică, ileus biliar, peritonită biliară.

Contraindicaţii absolute:
- infarct miocardic acut (în primele 3 luni);
- ciroză hepatică;
- insuficienţe organice severe (renală, hepatică, cardiacă)
- HTA malignă.

Dezavantaje:
- mortalitate perioperatorie: 1% la bolnavii sub 50 de ani şi 4% la cei peste 60 de ani;
- recuperare postoperatorie lentă (2-3 săptămîni);
- ar creşte riscul cancerului de colon (în cazul colecistectomiilor efectuate la vîrste sub 50 de ani).

2.1.2. Colecistectomia laparoscopică (celioscopică)

Indicaţii: aceleaşi.

Avantaje:
- reducerea suferinţei pacientului (perioadă scurtă de spitalizare, reluarea rapidă a activităţii);
- incizie mică;
- complicaţii reduse (< 5%).

Dezavantaje:
- necesită aparatură şi chirurg specializat;
- durata intervenţiei este mai mare;
- risc de lezare intraoperatorie a căilor biliare;
- risc crescut de persistenţă a calculilor coledocieni;
- în caz de anomalii morfologice, aderenţe pericolecistice sau complicaţii intraoperatorii, se trece imediat la colecistectomia convenţională (≈ 5% din cazuri).

Precauţii:
- explorare preoperatorie a căilor biliare principale (e-

Scanned with OKEN Scanner

chografie, colangiopancreatografie endoscopică retrogradă) pentru depistarea şi rezolvarea prealabilă a unei eventuale litiaze coledociene;
- respectarea contraindicaţiilor:
  - peritonita şi periviscerita
  - hipertensiunea portală
  - bolile hemoragipare.

2.2. Tratamentul litiazei coledociene

Ar fi recomandabilă următoarea conduită:

◊ colecistectomie cu coledocolitotomie şi drenaj pe tub în "T" al canalelor biliare la tineri;

◊ sfincterotomie endoscopică + extragere mecanică sau litoliză la vîrstnici.

Conduita în caz de complicaţii:

1º **Colangita** (sugerată de *triada Charcot*: colică biliară + icter + febră cu frisoane) impune tratament cu antibiotice cu eliminare biliară.

2º **Pancreatita** (sugerată de dureri posterioare sau la stînga liniei medioabdominale, ileus paralitic, vărsături, pleurezie stîngă) se vindecă odată cu soluţionarea chirurgicală a litiazei.

3º **Icterul obstructiv** (asociat cu prurit, dar fără dureri) necesită îndepărtarea obstacolului.

4º **Ciroza biliară secundară** poate progresa chiar şi după îndepărtarea ocluziei (vezi tratamentul cirozei hepatice).

2.3. Tratamentul litiazei intrahepatice

Coledocotomia şi sfincteroplastia ar preveni coledocolitiaza. La nevoie, se poate practica hepatotomia şi hepatectomia.

Scanned with OKEN Scanner

38. PANCREATITELE ACUTE

DEFINIŢIE: inflamaţie acută determinată de activarea intrapancreatică a enzimelor digestive şi având ca triplă consecinţă pierderea integrităţii acinilor pancreatici, creşterea concentraţiei enzimelor pancreatice (în sînge, urină şi lichidul peritoneal) şi durere acută abdominală.

INCIDENŢA pancreatitei acute (PA) – variabilă în funcţie de cauză – este de 10‰ de locuitori în SUA (mortalitate = 10%) şi 25‰ de locuitori în Danemarca.

RAPEL ETIOPATOGENIC ŞI FIZIOPATOLOGIC

Cauzele PA sunt extrem de numeroase:

- genetice (mucoviscidoza)
- obstructive (dominate de litiaza biliară) | 70-80% din cazuri
- toxice (dominate de consumul de alcool) |
- traumatice
- metabolice
- infecţioase
- vasculare.

Mecanismele prin care aceste cauze declanşează inflamaţia pancreatică sunt neclare.

Ipoteza patogenică cea mai acceptată în prezent este *Teoria clasică a activării enzimelor pancreatice* cu autodigestie consecutivă a glandei. Conform acesteia, ar exista două mecanisme majore:

I. Activare intracanaliculară şi interstiţială prin

- anclavarea unui calcul în ampulă, cu obstrucţia căii comune şi reflux biliar consecutiv în canalul pancreatic sau
- reflux duodenal (în componenta oddiană) sau
- hipertensiune intraductală pancreatică postocluzie, cu ruptura canaliculilor şi extravazarea interstiţială (intrapancreatică) a sucului pancreatic.

Activarea proenzimelor proteolitice (în special a tripsinogenului) va determina:

– autidigestia ţesutului pancreatic şi peripancreatic;
– activarea elastazei şi fosfolipazei.

Aceste enzime vor liza membranele celulare, eliberînd alte enzime activate, peptide bradikininice, substanţe vasoactive (histamină), ceea ce conduce la hiperpermeabilitate vasculară, inflamaţie, edem, hemoragii interstiţiale, necroză de coagulare.

II. Activarea intracelulară – enzimele pancreatice ar putea fi activate chiar în celula acinară pancreatică de către hidrolazele lizosomale, realizînd pierderea identităţii organitelor celulare şi fuziunea dintre hidrolaze şi granulele de zimogen; depăşirea de către enzimele active a sistemului de inhibiţie antiproteazică şi activarea mediatorilor inflamaţiei vor determina cascada enzimatică a autodigestiei, consecinţele nelimitîndu-se doar la pancreas, ci producînd o suferinţă sistemică pluriviscerală (*multiorgan system failure* = *MOSF*).

Efectele activării enzimatice:

- chimotripsina → edem + alterări vasculare;
- lipaza → steatonecroză;
- elastaza → alterări vasculare (hiperpermeabilizare şi hemoragie);
- fosfolipaza → necroză de coagulare;
- sistemul kalikreină/kinină → hiperproducţie de bradikinină/kalidină → vasodilataţie şi hiperpermeabilizare → edem.

Rolul inflamaţiei:

Activarea enzimelor pancreatice provoacă alterări tisulare care vor determina activarea macrofagelor, cu hiperproducţie de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-6, TNF) care, la rîndul lor, vor induce activarea celulelor endoteliale, cu eliberarea consecutivă de IL-8 şi PAF.

PAF are un rol major în producerea inflamaţiei şi a edemului (favorizează migrarea interstiţială de PMN şi hiperpermeabilizare vasculară), avînd în plus un efect bronhoconstrictor, hipertensiv pulmonar şi hipotensiv sistemic.

Efectul chemotactic exercitat de PAF şi IL-8 asupra PMN, urmat de adezivitatea la celulele endoteliale, va conduce la degranularea PMN cu eliberare de proteaze (în

mir. 15.2024

Scanned with OKEN Scanner

special elastază) şi hiperproducţie de ROL (cu efect citolitic şi de blocare a inhibitorilor proteazelor), ambele determinînd alterări tisulare grave.

Consecinţe fiziopatologice:

1. *Insuficienţă circulatorie acută* prin:
   - pierderi volemice (vărsături, extravazare în lumenul intestinal);
   - vasodilataţie (bradikinine);
   - hiperpermeabilitate vasculară cu blocarea plasmei în "cel de-al treilea spaţiu";
   - vasoplegie (prin dureri).
2. *Insuficienţă renală acută* prin:
   - insuficienţă circulatorie acută (prerenală);
   - microembolii neutrofilice în vasele mici.
3. *Insuficienţă respiratorie acută* prin:
   - detresă respiratorie consecutivă hiperpermeabilităţii capilare (prin ROL), eliberării de proteaze de către PMN, efectul fosfolipazei asupra surfactantului, precum şi microemboliilor;
   - pneumonii şi pleurezii de suprainfecţie;
   - atelectazii (prin afectarea surfactantului).
4. *Sindrom de coagulare intravasculară diseminată* prin:
   - activarea complementului şi sistemului kininic;
   - prezenţa proteazelor;
   - activarea factorului procoagulator.
5. *Sindrom de suferinţă cerebrală* prin:
   - oxigenare deficitară (insuficienţă circulatorie şi respiratorie);
   - difuziune sistemică a fosfolipazei;
   - microembolii neutrofilice din vasele mici.
6. *Sindrom dismetabolic* prin:
   - hiperglicemie care se explică prin hiposecreţia de insulină şi creşterea secreţiei hormonilor hiperglicemianţi (glucagon, cortizol, catecolamine);
   - hipocalcemie care se explică prin calciumpexie (în zonele de steatonecroză), eliberarea de calcitonină şi glucagon, pierderile de parathormon.

RAPEL ANATOMOPATOLOGIC

1. Pancreatita acută interstiţială (forma uşoară)

- macroscopic: aspect edematiat (fără hemoragii);
- microscopic:
  - optic: edem interstiţial + infiltrat inflamator ± focare microscopice de necroză parenchimatoasă;
  - electronic: alterări ale organitelor, dispersarea granulelor de zimogen (în mod normal doar apical).

2. Pancreatita necrotico-hemoragică (forma severă)

- macroscopic: arii focale sau difuze (confluente), necrotice, steato-necrotice, hemoragice, pancreatic şi parapancreatic ± hematom retroperitoneal;
- microscopic – optic: necroză celulară şi grăsoasă, vasculită + tromboză vasculară.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

Circumstanţele apariţiei:

- alimentaţie abundentă (grăsimi + proteine),
- consum excesiv de alcool,
- la un pacient cu istoric de litiază biliară.

Subiectiv:

- durere abdominală incapacitantă, constantă, localizată iniţial în epigastru şi periombilical, cu iradiere "în bară", ulterior difuz spre spate, flancuri, torace, abdomen inferior, accentuată în poziţie supin, calmată la flectarea trunchiului; persistenţa durerii peste 72h, precum şi absenţa ei sunt semne de gravitate;
- greaţă + vărsături alimentare bilioase care NU ameliorează durerea;
- balonare + constipaţie (ileus paralitic); persistenţa ileusului peste 72h reprezintă semn de gravitate (extensia inflamaţiei la enter şi mezenter);
- anxietate.

Obiectiv:

- subfebrilitate;
- tahipnee;
- tahicardie + hTA;
- (sub)icter (edem la nivelul capului pancreasului şi al canalului biliar intrapancreatic);
- abdomen destins, meteorizat, sensibil difuz (datele obiective sunt modeste, în contrast cu acuzele subiective dramatice);

± coloraţie albăstruie periombilicală (semnul Cullen);
± coloraţie albastru-roşu sau verde-brun pe flancuri (semnul Grey-Turner) prin catabolismul extratisular al hemoglobinei extravazate = semn de pancreatită severă;
± matitate deplasabilă pe flancuri şi matitate la baza toracelui (epanşament pleural sau atelectazie).

N.B. Prezenţa matităţii prehepatice indică absenţa perforaţiei.

1.2. Confirmarea paraclinică

1.2.1. Datele biologice

Sindromul enzimatic:

- Hiperamilazemia (peste 3 × N, unde N = 60-180 U/l) apare precoce, atinge maximum la 12-24h şi durează 3-5 zile; persistenţa valorilor ridicate peste 7 zile relevă continuarea procesului inflamator sau/şi apariţia complicaţiilor (pseudochist, IRA); amilazemia poate fi însă crescută pe seama:
  1. izoamilazei salivare, confuzia putînd fi evitată prin dozarea separată a izoamilazelor pancreatică şi salivară
  2. altor afecţiuni pancreatice (traumatism, pancreatită cronică acutizată, cancer, pseudochist), precum şi în

Scanned with OKEN Scanner

caz de perforaţie a organelor cavitare abdominale, ocluzie intestinală, infarct mezenteric, sarcină ectopică, patologie biliară, post-ERCP, arsuri, IRA, cancere "hiperamilazemice" (pulmonar, esofagian, mamar, ovarian).

Creşterea asociată a altor enzime pancreatice (lipaza, elastaza) amplifică semnificaţia diagnostică şi specificitatea hiperamilazemiei. Aprecierea evolutivităţii prin monitorizarea amilazemiei (curentă în practică) nu trebuie supraestimată, evoluţia putînd fi gravă şi chiar letală în ciuda unor valori modeste sau chiar normale ale amilazemiei; invers, pacienţi cu acidoză (ex.: decompensarea diabetică) pot prezenta hiperamilazemie fără afectare pancreatică.

- Amilazuria rămîne crescută cîteva zile după normalizarea amilazemiei; creşterea marcată a raportului clearance amilazemie/creatinină (Cl_{am}/Cl_{cr}) ar indica o formă severă (N= 1-5).
- Hiperlipazemia (N < 160 U/l) evoluează paralel cu amilazemia, avînd o valoare diagnostică superioară (ca specificitate).

N.B. a) monitorizarea ambelor enzime are o valoare sporită diagnostică şi de apreciere a evolutivităţii în comparaţie cu dozarea izolată;

b) dozarea tripsinei, elastazei, fosfolipazei A_2 nu aduce informaţii suplimentare;

c) dozarea amilazei în lichidul pleural, ca şi în lichidul de ascită, este utilă în special atunci cînd valorile sunt mari (peste 5000 U/dl, adică peste 1500 nmol/l).

Sindromul metabolic:

- Hiperglicemia (> 200 mg/dl) tranzitorie este frecventă; persistenţa ei are valoare prognostică defavorabilă.
- Hipocalcemia (< 8 mg/dl) are de asemenea semnificaţie defavorabilă (patogeneza este neclară).
- Hiperbilirubinemia apare în 10% din cazuri şi revine la normal în 4-7 zile; se poate asocia cu creşterea TGP şi FA; creşterea LDH > 500 U/l este de rău prognostic.
- Hipertrigliceridemia (> 1500 mg/dl) apare în 15-20% din cazuri şi pare a fi mai curînd o cauză decît un efect.
- Hipoalbuminemia (< 30 g/l) apare în 10% din cazuri şi indică un prognostic rezervat.

Alterări hematologice:

- leucocitoză (15-20.000/mm³) cu neutrofilie;
- Ht crescut (hemoconcentraţie) prin trecerea plasmei intraperitoneal şi retroperitoneal.

1.2.2. Explorarea imagistică

Radiologia convenţională oferă date în mai puţin de 50% din cazuri, valoarea ei actuală fiind net depăşită de echografie şi computer-tomografie.

Radiografia abdominală pe gol este normală în mai puţin de 50% din cazuri; în rest poate evidenţia:

- ileus localizat ("ansa santinelă") sau generalizat;
- distensia colonului transvers;
- calcificări pancreatice (semn de pancreatită cronică);
- calculi biliari.

Radiografia gastroduodenală:

- lărgirea cadrului duodenal prin mărirea volumului pancreasului cefalic;
- pliuri duodenale îngroşate.

Radiografia toracică:

- atelectazie;
- lichid pleural.

Echografia abdominală oferă informaţii suplimentare, în plus fiind neinvazivă, simplă, repetabilă; evidenţiază:

- edemul (ştergerea conturului, creşterea dimensiunilor);
- exsudaţia extrapancreatică (ascită, lichid retroperitoneal, lichid pleural);
- pseudochişti (spaţiu transsonic);
- măsoară diametrul căilor biliare.

Obezitatea şi prezenţa gazelor îi limitează acurateţea.

Endosonografia se foloseşte de elecţie în stabilirea diagnosticului de PA "de cauză neprecizată", în special pentru depistarea tumorilor pancreatice mici, obstructive, care debutează prin puseu de PA.

Tomografia computerizată (CT) constituie actualmente golden-standard-ul imagisticii, în special efectuată cu substanţă de contrast i.v. în bolus. Are valoare diagnostică, permite stadializarea, stabilirea scorului prognostic şi a indicaţiilor operatorii. În plus, permite aprecierea implicării organelor vecine.

Gradul reacţiei inflamatorii	
Puncte	**Aspect CT**
0	pancreas normal
1	mărirea de volum a pancreasului
2	inflamaţia pancreasului şi a grăsimii peripancreatice
3	1 colecţie lichidiană peripancreatică
4	≥ 2 colecţii lichidiene peripancreatice
Gradul necrozei	
Puncte	**Aspect CT**
0	absentă
2	1/3 din pancreas necrozat
4	1/2 din pancreas necrozat
6	> 1/2 din pancreas necrozat

Tabelul 38.1
Indicii de severitate computer-tomografică Baltazar

Echoendoscopia poate aduce informaţii suplimentare.

Colangiografia retrogradă endoscopică (ERCP) – canularea ductelor pancreatic şi biliar comun permite vizualizarea sistemului ductal, ajutînd diagnosticul şi permiţînd totodată sfincterotomie oddiană (indicată în litiaza canalului comun şi disfuncţia sfincterului Oddi). *Atenţie!* însăşi ex-

Scanned with OKEN Scanner

plorarea (± manometrie) poate declanşa pancreatita.

Laparoscopia diagnostică este indicată în caz de incertitudine diagnostică, precum şi în lipsa ameliorării după 48h de tratament.

2. DIAGNOSTICUL FORMEI CLINICO-EVOLUTIVE

Diagnosticul de evolutivitate identifică două forme clinico-evolutive:

2.1. Pancreatita acută uşoară

Anatomo-patologic corespunde cu forma interstiţială (edematoasă).

Clinic evoluează autolimitat, fără complicaţii sau insuficienţe de organ, cu revenire la normal în 48-72h.

2.2. Pancreatita acută severă

Antomo-patologic corespunde cu forma necrotico-hemoragică.

Clinic evoluează cu:

- ileus paralitic;
- infiltraţie hemoragică a peretelui abdominal (semn Cullen, semn Gray Turner);
- complicaţii sistemice;
- hemoragii digestive (> 500 ml/24h);
- CID;
- insuficienţe acute de organ (circulatorie, respiratorie, renală);
- encefalopatie.

Scoruri predictive de severitate:

◊ Ranson ≥ 3;
◊ Apache II > 12;
◊ Glasgow modificat ≥ 3.

Posibilităţi evolutive:

→ vindecare (eliminînd cauza primară şi complicaţiile);
→ cronicizare;
→ deces.

Markeri biologici de activitate severă:

○ proteina C reactivă > 150 mg/dl;
○ IL-6 cu creştere > 140 U/l în 24h de la debut;
○ elastaza PMN serică crescută;
○ peptidele de activare a tripsinogenului crescute;
○ proteina asociată pancreatitei (PAP) scăzută.

Indicatori cheie ai insuficienţei de organ:

❒ hTA < 90 mm Hg;
❒ tahicardie > 130/min;
❒ PaO_2 < 60;
❒ oligurie < 50 ml/h;
❒ creşterea ureei şi creatininei;
❒ albuminemie < 30 g/l;
❒ calcemie < 8 mg/dl (< 1,9 mmol/l).

A. PANCREATITA DE CAUZĂ NEBILIARĂ	
La internare	*În primele 48 h*
• vîrsta > 55 ani • GA > 16.000/mm³ • glicemia > 200 mg/dl • LDH seric > 350 UI/l • TGP > 250 UI/l	• scăderea Ht >10 % • creşterea uremiei > 5 mg/dl • PaO_2 < 60 mm Hg • deficit de baze > 4 mEq/l • calcemie < 8 mg/dl • sechestrare de lichid > 6 l
B. PANCREATITA DE CAUZĂ BILIARĂ	
La internare	*În primele 24 h*
• vîrsta > 70 ani • GA > 18.000/mm³ • glicemia > 220 mg/dl • LDH >400 UI/l • TGP > 2.500 UI/l	• scăderea Ht cu > 10% • creşterea ureei cu > 2 mg/dl • calcemia < 8 mg/dl • deficit de baze > 5 mEq/l • sechestrare de lichid > 4 l

Tabelul 38.2
Criteriile de severitate Ranson

❖ vîrsta > 55 ani
❖ PaO_2 < 60 mmHg
❖ albuminemie < 32 g/l
❖ calcemie < 8 mg/dl (2 mmol/l)
❖ GA > 15.000/mm³
❖ LDH seric > 6.000 UI/l
❖ glicemie > 180 mg/dl (10 mmol/l)*
❖ uree sanguină > 45 mg/dl (> 16 mmol/l)
* în absenţa diabetului

Tabelul 38.3
Criteriile de severitate Glasgow

SCORUL APACHE (acute physiology and chronic health evolution) – 12 parametri cu 0-4 puncte
♦ temperatura rectală
♦ TAm
♦ FV
♦ FR
♦ SaO_2
♦ pH-ul arterial
♦ Na^+
♦ K^+
♦ creatinina
♦ Ht
♦ GA
♦ starea cerebrală (scor Glasgow) – coma

Tabelul 38.4
Criteriile de severitate Apache

Scanned with OKEN Scanner

3. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Cauzele pancreatitei acute sunt extrem de numeroase, uneori intricate, iar în 15-25% din cazuri rămîn neidentificate sau neclare (pancreatita idiopatică).

În peste 70% din cazuri se identifică abuzul (acut sau cronic) de etanol sau litiaza biliară. Introducerea examenului echografic de rutină a obiectivat o pondere crescută a litiazei biliare (incluzînd microlitiaza) în detrimentul pancreatitei idiopatice.

N.B. Colangiopancreatografia endoscopică este obligatorie înainte de a declara pancreatita ca fiind idiopatică.

Ingestia de alcool Litiaza biliară	70-80% din cazuri
Alte cauze obstructive: – stenoze inflamatorii sau diskinezii oddiene – obstrucţia ampulei lui Vater (diverticul duodenal, enterită regională, tumori pancreatice) – malformaţii (*pancreasum divisum* cu obstrucţia ductului accesor, hipoplazia canalului Wirsung) – litiaza pancreatică	
Cauze traumatice: – traumatisme abdominale închise – explorări endoscopice (ERCP), în special studiile manometrice ale sfincterului Oddi, sfincterotomia, intervenţii chirurgicale	
Cauze metabolice: – hipertrigliceridemia (în special > 1000 mg/dl) tip IV (cu ser lactescent) – diabetul zaharat – hipercalcemia (hiperparatiroidism sau prin aport) – IRC avansată, IRC hemodializată – porfiria acută intermitentă	
Cauze infecţioase: – virusuri (parotidită epidemică, hepatită acută, echovirus, coxsakie, cytomegalovirus) – bacterii (Mycoplasma, Campylobacter, Leptospira, BK)	
Cauze toxice medicamentoase: – azathioprină – mercaptopurină – sulfamide – pentamidină – L-asparaginază – dideoxinazină	mai rar: – contraceptive orale estrogenice – furosemid, diuretice tiazidice – tetraciclină – sulfamide – valproat
Cauze vasculare: – vasculite (LES, angeită necrozantă, purpură trombocitopenică) – embolii ateroscleroticе (în special postangiografie) – ischemie prin hipoperfuzie (ex.: post-chirurgie cardiacă)	
Cauze genetice (mucoviscidoza)	
Ulcer penetrant în pancreas	

Tabelul 38.5
Etiologia pancreatitei acute

4. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

4.1. Complicaţiile locale

4.1.1. Colecistită lichidiană acută se dezvoltă intra- sau parapancreatic, relativ frecvent în cazurile severe, nu are pereţi proprii (ca pseudochistul) şi poate involua spontan.

4.1.2. Pseudochistul este o colecţie lichidiană cu perete inflamator, care se formează lent (în cca 4 săptămîni de la debut); conţinutul steril, bogat în enzime pancreatice, se poate suprainfecta sau poate căpăta un caracter hemoragic. Se poate rupe (ascită) sau poate comprima organele de vecinătate impunînd rezolvare chirurgicală.

4.1.3. Abcesul pancreatic este o colecţie purulentă circumscrisă, lent dezvoltată (după mn. 4 săptămîni), evoluînd cu stare septică.

4.1.4. Necroza infectată

4.1.5. Fistulizarea se poate produce la perete şi în organele cavitare (stomac, duoden, colecist, colon, enter), în cavitatea pleurală sau abdominală.

4.2. Complicaţiile sistemice (extrapancreatice)

4.2.1. Complicaţiile cardiovasculare
- tromboze arteriale/venoase (izolate sau în cadrul CID);
- pericardită;
- insuficienţă cardiocirculatorie acută (prin hipovolemie);
- moarte subită.

4.2.2. Complicaţiile pleuro-pulmonare
- atelectazie;
- pleurezie (60% din cazuri);
- SDRA.

4.2.3. Complicaţiile renale
- tromboze venoase sau arteriale;
- necroză tubulară caută;
- IRA funcţională şi/sau organică.

4.2.4. Complicaţiile digestive
- hemoragii (prin ulceraţii, eroziuni, pseudoanevrisme, infarct mezenteric);
- ulceraţii (inclusiv ulcer de stres);
- stenoze intestinale.

4.2.5. Complicaţiile neuropsihice
- encefalopatie pancreatică (pînă la comă);
- retinopatie Purtcher (hemoragii şi exsudate).

4.2.6. Complicaţiile hematologice – CID.

4.2.7. Complicaţiile steatonecrotice (cutanate, articulare, medulare).

4.2.8. Complicaţiile de contiguitate
- ascită (ruptură de duct pancreatic sau pseudochist);
- hemoragie peritoneală masivă;
- tromboze spleno-portale;
- infarct mezenteric;
- icter obstructiv;
- colangită ascendentă.

4.2.9. Complicaţiile viscerale – abcese viscerale.

4.2.10. Septicemie ± şoc septic

Scanned with OKEN Scanner

5. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Este dificil datorită intricării patologiei abdominale şi nespecificităţii hiperamilazemiei.

5.1. Sindroame dureroase abdominale cu hiperamilazemie

- ulcer duodenal perforat recent (sub 5 h);
- ocluzie intestinală;
- sarcină ectopică ruptă;
- anevrism disecant de aortă,
- infarct mezenteric;
- colecistită / colică biliară;
- decompensare acido-cetozică diabetică (dar lipaza este normală).

5.2. Sindroame dureroase abdominale sau toracice fără hiperamilazemie

- colică renală;
- infarct miocardic;
- pneumonii;
- porfirie acută intermitentă.

5.3. Stări de şoc de etiologie neclară

5.4. Stări comatoase de etiologie neclară

TRATAMENT

OBIECTIVE TERAPEUTICE

1) suprimarea durerii;
2) susţinerea funcţiilor vitale;
3) punerea în repaus a pancreasului exocrin;
4) prevenirea/combaterea infecţiei;
5) inactivarea enzimelor pancreatice;
6) îndepărtarea cauzei (ori de cîte ori poate fi identificată şi suprimată).

N.B. Internarea este obligatorie, evoluţia fiind imprevizibilă şi impunînd supraveghere.

În funcţie de forma clinico-evolutivă, internarea şi bilanţul investigaţiilor va fi diferit:

A. **Formele uşoare** (edematoase) se internează în secţiile de medicină internă, iar *bilanţul* va cuprinde:

- examenul clinic – monitorizare la fiecare 4h:
  - pulsul
  - TA
  - t°
  - debitul urinar orar;
- examenul biochimic zilnic:
  - ureea şi creatinina
  - glicemia
  - electroliţii: Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, bicarbonaţii
  - amilazemia
  - TGP, TGO, FA, LDH
  - bilirubinemia;
- examenul gazometric zilnic: PaO_2, $PaCO_2$, pH;
- echografia abdominală (în primele 24h!);
- radiografia abdominală pe gol + radiografia toracică la internare.

Terapeutic – se suprimă alimentaţia orală.

B. **Formele severe** (necrotico-hemoragice) se internează în serviciul ATI, iar bilanţul va cuprinde:

- examenul clinic – monitorizare la fiecare oră:
  - pulsul
  - TA
  - PVC (cateter Swan-Ganz)
  - t°
  - debitul urinar.
- examenul biochimic zilnic:
  - ureea şi creatinina
  - glicemia
  - electroliţii: Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, bicarbonaţii
  - amilazemia
  - TGP, TGO, FA, LDH
  - bilirubinemia;
- examenul gazometric la fiecare 12h: PaO_2, $PaCO_2$, pH, RA;
- echografia abdominală, radiografia abdominală pe gol şi radiografia toracică la internare;
- optim – CT în primele 24h.

Terapeutic – se suprimă alimentaţia orală + *aspiraţie continuă pe sondă nazo-gastrică* vizînd scăderea secreţiei de gastrină şi prevenirea evacuării conţinutului gastric în duoden.

1. TRATAMENTUL MEDICAL

1.1. Medicaţia antalgică are viză simptomatică, dar şi patogenică (durerea favorizînd şocul):

° PENTAZOCIN (Fortral) 40 mg/3-4h.

La nevoie, în formele hiperalgice, se recurge la administrarea epidurală de MORFINĂ.

N.B. Opiaceele pot favoriza spasmul oddian!

1.2. Susţinerea funcţiilor vitale – cardio-circulatorie, respiratorie şi renală:

- **Repleţie fluidică:**
  - ◊ *în caz de deficit volemic peste 3 l* – soluţii cristaloide, plasmă, albumină (1 U albumină serică = 12,5 g/1000 ml perfuzaţi);
  - ◊ *în caz de hemoragie* (Ht↓) exteriorizată sau intraperitoneală – sînge integral sau masă eritrocitară.

  Eficienţa se apreciază prin puls, TA (> 80 mm Hg), PVC (≈ 10 cm H_2O), debit urinar (> 30 ml/h).

Dacă PVC s-a corectat, dar TA rămîne mică, se asociază:

- **Medicaţie inotropă:**
  - ° DOPAMINĂ 5 μg/kgc/min;
  - ° DOBUTAMINĂ.

Scanned with OKEN Scanner

În caz că debitul urinar nu se reia satisfăcător, în ciuda redresării PVC şi TA, se administrează:

° MANITOL 20% 100 ml în 30' (Furosemidul este contraindicat deoarece creşte secreţia pancreatică).

- **Oxigenoterapia** pe sondă sau mască de O_2 40% este indicată cînd PaO_2 < 60 mm Hg; *în caz de eşec* – **intubare + ventilaţie asistată cu presiune expiratorie terminal pozitivă** (PEEP) – justificate de insuficienţa respiratorie acută prin SDRA.

1.3. Susţinerea nutriţională

Pancreatita acută este o stare hipercatabolică severă care impune GLUCOZĂ 10% în perfuzie.

Alimentaţia orală se reia după 3-7 zile – după dispariţia durerii si normalizarea amilazemiei – cu mese uşoare, fracţionate (6-7/zi), cu conţinut redus de grăsimi şi proteine; *în caz de intoleranţă* – alimentaţie pe sondă gastrică sau prelungirea alimentaţiei parenterale (adăugînd aminoacizi şi grăsimi perfuzabile); *în caz de hiperglicemie* (> 250 mg/dl) – se asociază prudent insulină.

Corecţia tulburărilor hidroelectrolitice:

Hipocalcemia:

- reducerea calciului neionizat necesită perfuzii cu albumină (calciul fiind sechestrat de albumina extravazată în "al III-lea spaţiu");
- reducerea calciului ionizat (fără hipomagnezemie) impune administrarea de CALCIU GLUCONIC 10-20 ml i.v. lent (în 10'), contraindicat la digitalizaţi şi în caz de hipopotasiemie asociată.

Hipomagneziemia – $MgSO_4$ 5 ml (diluaţi în lichidul de perfuzie) administrat în 4-6h.

Prevenirea CID:

- heparină;
- antitrombină II.

1.4. Repausul pancreasului exocrin

1.4.1. Mijloace indirecte

- suprimarea alimentaţiei orale;
- aspiraţie nazo-gastrică continuă;
- realizarea unui pH gastric neutru:
  - alcaline pe sondă nazo-gastrică (30-40 ml): hidroxid de aluminiu şi magneziu (cu clamparea ulterioară a sondei timp de 15' pentru a permite substanţei să acţioneze)
  - blocanţi H_2: FAMOTIDINĂ 20 mg × 2/zi i.v.
  - anticolinergice (antagonişti muscarinici)
    ° ATROPINĂ 1 mg/8h
    ° PIRENZEPINĂ.

1.4.2. Mijloace directe (inhibiţia medicamentoasă a secreţiei gastrice) – GLUCAGON, CALCITONINĂ, SOMATOSTATINĂ, OCTREOTID (analog sintetic de somatostatină, pare a fi cel mai eficient) 250 μg/48h, antagonişti ai receptorilor de colecistokinină (de tip PROGLUMID).

1.5. Prevenirea şi combaterea infecţiei

Profilactic: CIPROFLOXACIN sau CEFUROXIM 1,5 g/8h i.v. apoi p.o. 250 mg × 2 /zi.

Curativ (ar fi eficient în special în cazurile cu necroză masivă):

- în absenţa examenului bacteriologic sugestiv, dar în prezenţa febrei, colangitei, alterării stării generale, în special în cazurile cu etiologie biliară, se asociază VANCOMICINĂ + IMIPENEM ± FLUCONAZOL (pentru a acoperi un spectru larg);
- în prezenţa germenilor atestaţi – după antibiogramă.

În caz de abces pancreatic: drenaj chirurgical sau percutan ghidat echografic sau CT.

1.6. Inactivarea enzimelor pancreatice

S-au încercat, cu rezultate neconcludente, următoarele medicamente:

- inhibitori de proteaze sau/şi fosfolipaze:
  - APROTINA (Trasylol)
  - GABEXAT MESILAT (antiprotează sintetică cu efect şi asupra fosfolipazei A)
  - EDTA
  - CAMOSTAT
  - plasmă proaspătă;
- inhibitori elastazici.

2. TRATAMENTUL CAUZAL

2.1. Pancreatita biliară → ERCP + sfincterotomie endoscopică + extragerea calculului în caz de litiază coledociană.

2.2. Pancreatita asociată cu hipertrigliceridemie

Măsuri cu viză de profilaxie secundară:

- dietă hipocalorică (pînă la obţinerea greutăţii ideale) şi săracă în trigliceride;
- evitarea consumului etanolic;
- controlul eventual al diabetului asociat;
- evitarea medicaţiei care ar putea creşte trigliceridemia: estrogeni, vitamina A, tiazide, β-blocante.

Alte măsuri propuse (neomologate):

- blocaj peritoneal asociind antibiotice şi proteinaze pentru a îndepărta enzimele şi toxinele în cazurile cu ascită, deteriorarea stării generale, insuficienţă renală, insuficienţă respiratorie, alterarea stării de conştienţă;
- drenajul canalului toracic (cu aceeaşi viză);
- ameliorarea irigaţiei pancreatice (blocanţi adrenergici);
- medicaţie imunostimulatoare, antagonişti PAF, citokine antiinflamatorii (IL-10);
- inhibitori ai ROL (superoxiddismutază, catalază).

3. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

- antiemetice;
- prokinetice.

Scanned with OKEN Scanner

4. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

A. Indicații de urgență imediată – în caz de:

- abdomen acut chirurgical: peritonită, ocluzie, hemoragie;
- diagnostic incert.

Intervențiile vor fi cît mai puțin traumatizante:

- evacuarea colecțiilor și hematoamelor din loja pancreatică ± capsulotomie ± drenaj pancreatic;
- colecistectomie (în caz de colecistită gangrenoasă).

B. Indicații de urgență amînată (la 48-72h de la debut) în caz de:

- perforații – peritonită;
- ocluzie prin stenoză.
- hemoragii intra- și retroperitoneale;
- infarct mezenteric;
- obstrucție papilară persistentă.

C. Operații în urgență întîrziată:

- necrozectomie;
- sechestrectomie + drenaj al cavității reziduale.

D. Indicații operatorii tardive (la 3-6 săptămîni):

- drenajul pseudochiștilor maturați prin anastomoză cu segmentul digestiv vecin;
- drenajul extern al pseudochiștilor imaturi dar complicați cu supurație, ruptură în marea cavitate peritoneală, hemoragie intrachistică, compresiuni;
- debridarea colecțiilor purulente cu drenaj + antibiotice.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

39. PANCREATITELE CRONICE

DEFINIŢIE: inflamaţie cronică a parenchimului pancreatic cu etiologie variată, a cărei progresie conduce la insuficienţa funcţională exocrină şi endocrină.

IMPORTANŢĂ:

- prevalenţa (pe studii necroptice) variază între 0,04-5%, clinic fiind subdiagnosticată (în România prevalenţa este de 1% clinic şi 5% necroptic).
- 56.000 de internări/an (1997) în SUA.

RAPEL ETIOPATOGENIC

I. Etiologie

- etilismul este cauza cea mai frecventă, în special consumul regulat în condiţii de alimentaţie hipoproteică şi hiperlipidică; intervalul mediu de apariţie a pancreatitei cronice este de cca 15 ani de consum la o cantitate medie de 150 g/zi (dar poate apărea şi la sub 50 g/zi – cantitate "social acceptabilă");
- hipertrigliceridemia;
- malnutriţia proteică;
- traumatismele;
- stomacul operat;
- radioterapia abdominală;
- hemocromatoza;
- factori obstructivi;
- cauze congenitale (*pancreasum divisum*);
- cauze genetice.

II. Patogenie

Ar exista două situaţii:

1) **pancreatita cronică secundară pancretitei acute** – fibroza sechelară atacurilor recurente de pancreatită acută ar conduce la obstrucţie şi stază ductală, cu formare de precipitate proteice şi calculi intraductali; obstrucţia totală tardivă ar favoriza fibroza, necroza şi atrofia acinară;
2) **pancreatita cronică primară.**

Există două ipoteze:

A. Ipoteza afectării primare a canalelor mici consecutiv agregării de precipitate proteice (obstacol reversibil) care formează matricea calculilor ductali (obstacol ireversibil) – principala cauză a litogenezei ar fi deficitul congenital sau dobîndit de *litostatină* (stabilizator al sărurilor de calciu) asociat reducerii debitului de secreţie şi creşterii vîscozităţii sucului pancreatic; blocajul ductal va favoriza ectazia ductală, atrofia acinară şi fibroza.

B. Ipoteza afectării primare a acinilor consecutiv acţiunii directe a factorilor etiologici care ar modifica traficul intracelular al proteinelor pancreatice, producînd creşterea cantitativă şi activarea proenzimelor pancreatice; descărcate intraductal, aceste proteine ar favoriza formarea precipitatelor proteice şi a calculilor.

Un rol important în ambele ipoteze l-ar juca mecanismele imunologice de iniţiere şi întreţinere a inflamaţiei.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

Triada clasică = durere + steatoree + scădere în greutate.

Durerea este simptomul cardinal (dar nu indispensabil), sediul fiind de obicei epigastric (dar nu numai) cu iradiere subcostală (mai ales spre stînga) şi posterior (transfixiant la nivelul vertebrelor D10-D12), cu caracter continuu (zile, nu ore ca în colica biliară), intensă (dar nu dramatică precum în pancreatita acută), contrastînd cu lipsa semnelor obiective abdominale. Poate impune poziţie antalgică (decubit lateral cu flexia coapselor pe abdomen şi a genunchilor pe coapse). Nu răspunde la antiacide, dar poate fi declanşată sau accentuată de prînzuri (în special grase, cu alcool), hipertardiv, la 12-48h după acesta ("in the afternoon after the day before"). Fiind provocată în special (dar nu numai) de distensia ductală, apariţia insuficienţei secretorii (în stadiile avansate) îi scade intensitatea.

Scăderea în greutate este inițial consecința abținerii voluntare de la ingesta (de frica apariției sau accentuării durerii care poate determina o veritabilă anorexie); ulterior (după cca 10 ani) va fi consecința insuficienței secretorii avansate a pancreasului (deci a malabsorbției) și se va însoți de steatoree.

Steatoreea este consecința deficitului de lipază și a scăderii pH-ului duodenal (datorită reducerii bicarbonaților în sucul pancreatic), cu precipitarea și inactivarea acizilor biliari la pH acid. Malabsorbția glucidelor, proteinelor și vitaminelor liposolubile nu ajunge de obicei la expresia clinică.

Diabetul zaharat apare de asemenea tardiv, având dublu mecanism: reducerea secreției de insulină + creșterea rezistenței periferice la insulină. Deși evoluează ca un diabet slab, are tendință redusă la acidocetoză (probabil datorită reducerii prin malnutriție a rezervelor de lipide și proteine), dar crescută la accidente hipoglicemice (DZ instabil).

1.2. Confirmarea paraclinică

1.2.1. Explorarea funcțională

- *dozarea enzimelor pancreatice serice* este de obicei neconcludentă (cresc în acutizări, scad sub valorile normale în fazele avansate); raportul scăzut amilază/lipază caracterizează fazele avansate;
- *testul p.o. cu benzoil-tirozil-PABA* (Bentiromid) – peptid sintetic care, clivat de către chimotripsină, eliberează PABA care este absorbită și excretată prin urină; se dozează PABA în urină (eventual și în sânge); este un test relativ fiabil de explorare a funcției excretorii, ca și
- *testul p.o. cu pancreolauril* (dilauratul de fluoresceină) care este hidrolizat de elastază, fluoresceina absorbindu-se în sânge și excretându-se prin urină (unde se dozează);
- *testul de stimulare cu secretină sau colecistokinină* (CCK), cu determinarea debitului enzimatic în sucul duodenal, apreciază satisfăcător rezerva funcțională;
- *examenul materiilor fecale:* evidențierea fibrelor nedigerate, dozarea grăsimilor și azotului pot fi utile, deși nu fac distincție între maldigestie și malabsorbție; determinarea enzimelor (chimotripsina, elastaza cu Ac monoclonali) pare a fi mai specifică;
- *testul Schilling* poate evidenția malabsorbția vitaminei B_{12} (prin deficit proteazic, aceasta fiind cuplată cu o proteină);
- *testul de toleranță la glucoză* și *dozarea insulinemiei* permit evaluarea funcției endocrine.

1.2.2. Explorarea imagistică

- *radiografia abdominală pe gol* poate evidenția:
  - calcificări
  - lărgirea cadrului duodenal și a spațiului retrogastric
  - amprentarea marii curburi gastrice;
- *echografia abdominală* apreciază:
  - neomogenitatea pancreasului (arii hiperechogene de fibroză, alternând cu arii hipoechogene chistice)
  - mărirea sau micșorarea ariei pancreatice
  - modificarea conturului
  - calcificări, chisturi
  - dilatarea canalului Wirsung
  - starea căilor biliare (eventual dilatate) și a ficatului;
- *echo intraoperatorie* și *endosonografia* obiectivează cu acuratețe malformațiile parenchimatoase și ductale;
- *tomografia computerizată* are o valoare apropiată de a echografiei, dar costul ridicat nu o recomandă de primă intenție;
- *colangiopancreatografia retrogradă endoscopică* constituie metoda *golden-standard* (cea mai sensibilă pentru diagnosticarea pancreatitei cronice), vizualizînd întregul arbore ductal (dilatări, stenoze, arborizații), calcificările, pseudochiștii (inclusiv cei neobservați prin echo sau CT), malformațiile (*pancreasum divisum*) etc.; permite de asemenea stadializarea bolii, diagnosticul diferențial cu cancerul și selectarea pacienților care trebuie supuși procedurilor intervenționale endoscopice sau chirurgicale.

2. DIAGNOSTICUL FORMEI CLINICO-EVOLUTIVE

S-au identificat (în special în cazul etiologiei etanolice) două forme:

2.1. Forma progresivă – caracterizată prin atacuri acute recurente (timp de cca 6 ani) și urmată de evoluție cronică dureroasă (durere intermitentă sau persistentă), însoțită de insuficiență pancreatică exocrină (după cca 12 ani) și, în final, și de insuficiență pancreatică endocrină (după cca 18 ani); episoadele de acutizare se însoțesc de creșteri notabile ale nivelului seric al enzimelor pancreatice.

Evoluția s-ar desfășura așadar în trei stadii:

1. subclinic (cu posibile modificări histologice, imagistice și funcționale);
2. clinic – pancreatită dureroasă (intermitent/persistent);
3. clinic avansat (complicații și insuficiență funcțională).

2.2. Forma staționară (neprogresivă) – în general nu dezvoltă calcificări pancreatice sau insuficiență funcțională (exo- sau endocrină) și nici complicații.

3. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

3.1. PC etanolică (descrisă mai sus) – sevrajul alcoolic nu mai influențează evoluția insuficienței secretorii exocrine, dar ar scădea incidența DZ și ar prelungi viața.

N.B. Expunerea la solvenți organici, consumul de medicamente (analgezice, tiazidice, prednison), hipercalcemia din hiperparatiroidism, infecțiile virale și pancreasul malformat congenital pot evolua de asemenea cu calcificări.

3.2. PC calcifiantă non-etanolică (idiopatică) evoluează adesea nedureros, funcția exocrină fiind tardiv afectată; DZ apare de asemenea tardiv, iar complicațiile sunt rare.

3.3. PC obstructivă este secundară ocluziei canalu-

Scanned with OKEN Scanner

lui Wirsung, îndepărtarea obstacolului conducînd la ameliorarea stării funcţionale, regresia fibrozei, reducerea sau chiar dispariţia calcificărilor.

3.4. PC tropicală evoluează rapid, afectînd în special copiii şi tinerii cu malnutriţie, de regulă cu episoade dureroase severe, cu diabet precoce instalat, labil şi cu tendinţă mare la complicaţii microangiopatice şi deces prematur.

4. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

4.1. Pseudochistul pancreatic este o colecţie de secreţii pancreatice, formată intrapancreatic sau parapancreatic, fără înveliş epitelial propriu, consecutiv obstrucţiei, distensiei şi efracţiei canaliculare, cu deversarea secreţiei; se poate resorbi spontan sau se cronicizează şi determină:

- compresiuni asupra organelor vecine (icter, chilotorax, hidronefroză);
- fistulizare în organele cavitare;
- hemoragii;
- ascită;
- pleurezii;
- infecţii.

4.2. Compresia şi stenoza organelor vecine pot fi consecinţa inflamaţiei fibrozante consecutive difuziunii enzimelor pancreatice, precum şi expansiunii pseudochiştilor:

- stenoză pilorică, duodenală, duodeno-jejunală, colică;
- stenoză coledociană cu icter cronic, putînd evolua spre colangită şi chiar ciroză biliară.

4.3. Serozitele – fisurarea unui pseudochist sau ruperea unui canalicul pancreatic spre anterior conduce la fistulizare în cavitatea peritoneală, cu apariţia de ascită; fisurarea posterioară, în spaţiul retroperitoneal, determină difuziune spre mediastin, cu pleurezie sau/şi pericardită consecutivă. Lichidul serozitic este bogat în amilaze (pînă la 100.000 UI/l) şi proteine (> 30 g/l). Traiectul fistulei se evidenţiază prin colangio-pancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP).

4.4. Hemoragiile gastro-intestinale se produc prin ulceraţii peptice, pseudochist eroziv, ruptură de varice consecutive trombozei venei splenice (provocată de inflamaţia cozii pancreasului).

4.5. Malabsorbţia vitaminei B12 – legarea cobalaminei de alte proteine decît factorul intrinsec (efect contracarat în mod normal de către protează pancreatice) face ca, în caz de insuficienţă secretorie pancreatică, hidroliza să nu se mai producă şi vitamina B12 să nu se mai absoarbă.

4.6. Diabetul zaharat complicat este de multe ori expresia unui diabet condiţionat genetic, scăderea toleranţei la glucoză secundară pancreatitei dînd mai puţine complicaţii (exceptînd accidentele hipoglicemice frecvente).

4.7. Infarctele viscerelor adiacente

4.8. Tromboflebita venei porte şi a ramurilor acesteia

4.9. Necroza grăsoasă metastatică – noduli subcutanaţi (roşii, dureroşi) la membrele inferioare + dureri osoase.

4.10. Cancerul pancreatic (factor de risc major).

5. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

5.1. Afecţiuni abdominale dureroase

- ulcer duodenal;
- litiază biliară;
- ateroscleroză mezenterică (angor abdominal + malabsorbţie);
- porfirie acută intermitentă;
- intoxicaţie acută cu Pb.

5.2. Diabet zaharat "primar"

5.3. Tumori abdominale

- cancer pancreatic;
- cancere de vecinătate.

5.4. Malabsorbţie de alte cauze

- enteropatie glutenică;
- boală inflamatorie cronică a intestinului;
- anemii carenţiale.

TRATAMENT

1. REGIMUL IGIENO-DIETETIC

a) **Asigurarea unei diete echilibrate**, cu un aport caloric (≈ 2500-3000 kcal/zi) adaptat stării de nutriţie (uşor hipercaloric la subnutriţi, moderat hipocaloric la supraponderali), administrată în prînzuri mici, dar fragmentate (6-7/zi):

- hiperproteic – 25% din raţia calorică (1,5 g/kgc/zi);
- hipolipidic – 30% din raţia calorică (≤ 60 g/zi, deci ≤ 540 kcal/zi);
- hipoglucidic – 40% din raţia calorică (300-400 g/zi = 1200-1600 kcal/zi).

b) **Suprimarea consumului de alcool**

c) **Evitarea lipidelor care conţin trigliceride cu lanţuri lungi** (în cazurile cu steatoree patentă) şi înlocuirea lor cu lipide cu lanţuri medii (care nu necesită lipază).

d) **Evitarea alimentelor hipercelulozice**

e) **Suplimentarea aportului de vitamine liposolubile** (A, D, E, K) şi vitamină B12.

f) **Suprimarea fumatului** (care scade secreţia pancreatică de bicarbonaţi, coborînd pH-ul acesteia) şi **a utilizării de droguri antalgice narcotice** (risc major de dependenţă!).

Scanned with OKEN Scanner

2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Ori de cîte ori poate fi identificată cauza, se va tenta suprimarea acesteia:

- excluderea consumului de alcool şi a prînzurilor abundente, bogate în grăsimi;
- îndepărtarea factorilor stenozanţi (cicatriceali, tumorali) în caz de pancreatită obstructivă (din păcate, în multe cazuri, există stenoze difuze ale întregului sistem ductal).

3. TRATAMENTUL PATOGENIC

Tratamentul substitutiv cu enzime pancreatice, indicat în cazurile cu steatoree, malabsorbţie, malnutriţie, se face cu:

- *tablete enterosolubile* (enteric coated) de tip NUTRIZYM, FESTAL sau
- *microsfere enterosolubile* (care nu sunt reţinute gastric, ci sunt propulsate rapid în duoden) de tip PANCREAZE (aciditatea inactivează lipaza tabletelor obişnuite, neprotejate); dozele uzuale sunt de 30.000 U lipază/prînz + seara la culcare (1 tb = 5.000 U); asocierea de preparate care scad aciditatea gastrică pare a fi de asemenea utilă (alcaline, blocanţi H_2, inhibitori ai pompei protonice).

S-au mai propus:

- NORTASE (enzime acidorezistente de origine fungică);
- LIPAZĂ RECOMBINANTĂ.

N.B. Tratamentul substitutiv cu vitamine injectabile (A, D, E, K, B_{12}) poate fi util în cazul existenţei semnelor clinice de hipovitaminoză, iar cel cu insulină în caz de DZ insulino-sensibil asociat.

4. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

Durerea fiind simptomul cardinal, mijloacele de combatere sunt extrem de importante:

- **Antalgice nesteroidiene, neopioide:** ASPIRINĂ, PARACETAMOL, CODEINĂ FOSFORICĂ, TRAMADOL, PENTAZOCINĂ.
- **Proceduri decompresive în pancreatita obstructivă:**

a) intervenţionale

- rezecţie sau dilataţie endoscopică a stricturii ductale;
- sfincterectomie;
- drenajul endoscopic al calculilor;
- disoluţia calculilor cu DIMETADIONĂ, TRIMETADIONĂ sau litotriţie extracorporeală;
- endoprotezarea canalului ventral sau dorsal pancreatic (cu risc de pancreatită acută, abces pancreatic, ruptura canalului);
- pancreato-jejuno-stomie (anastomoza canalului Wirsung cu jejunul).

b) neintervenţionale

- administrare de enzime pancreatice în doze mari (8 tb/zi) intraprandial şi seara la culcare pentru a reduce secreţia pancreatică şi deci presiunea intracanaliculară prin feed-back negativ; tratamentul se aplică în cazurile în care au fost excluse cauzele extrapancreatice de durere, echografia a exclus o masă tumorală pancreatică, iar testul de stimulare cu secretină a fost pozitiv, chiar dacă ERCP nu indică stenoze ductale importante (boala canalelor mici);
- OCTREOTIDE (în caz de boală a canalelor mari) – analog sintetic al somatostatinei, cu efect inhibitor asupra motilităţii biliare şi a tubului digestiv şi asupra secreţiilor digestive exocrine (gastrice, enterice, biliare şi pancreatice) şi peptidergice (gastrină, secretină, colecistokinină) şi a celor endocrine pancreatice; rolul său ar fi acela de a "pune pancreasul în repaus".

5. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Pancreatectomia (rezecţia a 50-90% din glandă) poate fi efectuată in extremis, cu riscul unei insuficienţe secretorii (exocrine/endocrine) care impune tratament substitutiv.

N.B. Procedurile chirurgicale de tip splenectomie, ganglionectomie celiacă etc. nu sunt recomandabile.

6. TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

Se pot impune soluţii chirurgicale în caz de pseudochisturi care determină fenomene compresive (obstrucţia căii biliare principale, hemoragii necontrolabile medicamentos).

Scanned with OKEN Scanner

40. CANCERUL PANCREATIC

DEFINIŢIE: neoplazie cu punct de plecare în parenchimul glandular exocrin (adenocarcinoame), de obicei din epiteliul canalicular (90%), rareori din celulele acinoase.

IMPORTANŢĂ:

- 2-4% din totalitatea neoplaziilor;
- 10% din totalitatea cancerelor digestive;
- incidenţă:
  - SUA: 27.000 de cazuri noi/an, mortalitate anuală = 10,4‰ (25.000/an)
  - în România: incidenţa = 12,64‰, iar mortalitatea = 16,68‰;
- media supravieţuirii după diagnostic este de doar 4-8 luni (diagnosticare tardivă):
  - supravieţuirea la 5 ani < 1%
  - în cazurile operabile (sub 15%), media supravieţuirii = 17-20 de luni, iar supravieţuirea la 5 ani sub 10%.

RAPEL ANATOMO-PATOLOGIC

Originea neoplaziilor pancreatice

- primare
  - adenocarcinoame (90%) – derivînd din epiteliul cuboid ductal
  - endocrine – derivînd din insulele Langerhans
  - cu celule acinare
  - cu celule gigante
  - epidermoide
  - sarcoame etc.
- secundare
  - metastaze (cancer de sîn, NBP, melanom malign)
  - LMNH
  - invazii din vecinătate;

Extensia

a) spre organele vecine:
  - direct
  - pe cale ganglionară

Tumorile primitive cefalice (≈ 57%) difuzează lent în lungul canalelor Wirsung şi coledoc, invadînd direct duodenul, stomacul, vena portă, plexul celiac, ganglionii regionali.

Tumorile primitive de corp (9%) şi **coadă** (8%) invadează rapid structurile vecine – vena portă, vena mezenterică superioară şi vena splenică – determinînd hipertensiune portală, splenomegalie, varice esofagiene.

b) metastazare: ficat, pleură, pulmon, peritoneu, os, suprarenale.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

1.1.1. Predispoziţia (factori de risc)

1.1.1.1. Factori de risc definiţi

- vîrsta peste 60 de ani;
- pancreatita ereditară;
- fumatul (nitrozamina este substanţa incriminată) – risc de 1,5 ori mai mare;
- AHC de cancer de colon non-polipozic;
- diabetici – la peste 3 ani de la depistare.

1.1.1.2. Factori de risc probabili

- dieta bogată în grăsimi şi dulciuri (consumul de fructe şi legume ar avea rol protector);
- expunerile profesionale la toxice chimice: benzidină, 2-naftil-amină, derivaţi de gazolină, DDT.

1.1.1.3. Factori de risc posibili

- gastrectomia – creşte riscul de 2-5 ori la 10-15 ani postoperator, posibil prin proliferarea în stomacul hipoacid a bacteriilor producătoare de N-nitrozo-compuşi prin secreţia de nitrozo-reductază şi prin colecistokinina ce induce reflux duodeno-gastric;

Scanned with OKEN Scanner

- colecistectomia;
- excesul de alcool și cafea.

1.1.2. Datele clinice (sugestive, deși nespecifice) – depind de localizarea neoplaziei în pancreas și de invazia în organele vecine (simptome de împrumut):

- *durere mezogastrică* (50-90% din cazuri), vagă și nespecifică inițial, extensia retroperitoneală putînd-o face persistentă sau colicativă, cu iradiere dorsală, accentuată la hiperextensia dorsală, postprandial, și ameliorată de anteflexie, dar nu și de alimente și alcaline; apare precoce în localizările corporeală și caudală;
- *icter* de tip obstructiv (60-70%) ± prurit; survine precoce în localizările cefalice și tardiv în localizările corp-coadă (cînd apar metastazele hepatice sau adenopatia în hilul hepatic); se poate însoți de urini hipercrome și scaune hipocrome;
- *scădere ponderală* (> 10% din Gideală) – 90-100% din cazuri – apare secundar anorexiei (inițial selectivă pentru carne și grăsimi, apoi totală) și malabsorbției de grăsimi și proteine; pierderea în greutate este foarte rapidă (mai rapidă decît în orice neoplazie) → caşexie;
- *scăderea toleranței la glucoză*;
- *astenie*;
- *tulburări dispeptice:* senzație de plenitudine gastrică precoce, xerostomie, greață, vărsături, constipație sau diaree.

Semne de boală extinsă:

- hepatomegalie
- colecist destins, palpabil, nedureros (semn Courvoisier-Terrier)
- ascită + splenomegalie (hipertensiune portală prin compresiunea venei porte)
- hemoragie digestivă superioară (secundară HTP sau extensiei neoplazice spre stomac și duoden)
- tromboflebită superficială (semn Trousseau)
- tuse
- dispnee
- disfagie
- sughiț.

1.1.3. Datele biologice (nespecifice)

- VSH accelerată;
- anemie hipocromă inflamatorie (tardiv);
- creșterea lipazemiei, amilazemiei și glicemiei (cresc și în pancreatite);
- creșterea fosfatazei alcaline serice, a TGP și bilirubinemiei (cresc și în hepatopatii).

N.B. Markerii tumorali (Ag carcinoembrionar, Ac monoclonali CA 19-9, CA 50 și DU-PAN-2, Ag pancreatic oncofetal) nu au nici specificitate și nici sensibilitate suficientă pentru a fi utili în diagnosticul precoce, dar pot fi folosiți ca markeri prognostici și de evolutivitate.

1.1.4. Datele imagistice

1.1.4.1. Radiografia abdominală pe gol poate decela calcificări pancreatice (frecvente și în pancreatite).

1.1.4.2. Echografia abdominală (utilă în diagnostic la 60-80% din pacienți) decelează tumori cu ∅ ≥ 2 cm, dilatări ale căilor biliare, diseminări extrapancreatice; este prima metodă folosită, fiind și cea mai ieftină; în cele 30% din cazuri în care diagnosticul este incert sau tehnic imposibil, se utilizează

1.1.4.3. Computer-tomografia (CT) decelează împreună cu echografia cca 80% din tumorile pancreatice, apreciind în plus invazia retroperitoneală și limfadenopatia (mai exact decît echografia); RMN nu este mai performantă.

1.1.4.4. Colangio-pancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP) are specificitate și sensibilitate superioară (90-95%) și utilitate maximă în diagnosticul tumorilor joncțiunii pancreato-biliare.

1.1.5. Testele funcționale de provocare – administrarea intravenoasă de secretină sau colecistokinină, cu recoltarea de suc pancreatic din duoden, evidențiază scăderea volumului secreției pancreatice și concentrație normală de bicarbonați la stimularea cu secretină, dar reducerea producției de enzime la stimularea cu colecistokinină; metoda se utilizează rareori, în extremis (suspiciune imagistică, dar aspect neconcludent).

1.2. Confirmarea diagnostică

Diagnosticul de certitudine se formulează numai în prezența:

1) **examenului histopatologic** efectuat în urma *laparotomiei exploratorii* sau
2) **examenului citologic** al punctatului aspirativ transcutan efectuat sub control echo-tomografic sau computer-tomografic din masa tumorală pancreatică sau din metastaza hepatică (acest ultim examen se recomandă în tumorile nerezecabile sau metastazate).

2. DIAGNOSTICUL EXTENSIEI (stadializare)

În afara echografiei și a CT, pot oferi indicii asupra gradului de extensie: radiografia toracică și gastroduodenală (în special duodenografia hipotonă în cancerul de cap de pancreas), scintigrafia osoasă, citologia lichidului de ascită, angiografia (utilă pentru aprecierea invaziei vasculare, dar nu și pentru localizarea sau stabilirea mărimii tumorii, aceasta fiind hipovasculară).

Sistemul de stadializare TNM este frecvent utilizat. Clasificarea se aplică numai pentru carcinoame.

T = tumora primară

Tx = tumoră primară care nu poate fi evaluată;
T1 = tumoră mai mică de 3 cm în dimensiunile maxime, limitată la pancreas;
T1a = tumoră mai mică de 2 cm în dimensiunea maximă;
T1b = tumoră de peste 2 cm în dimensiunea maximă;
T2 = tumoră cu extensie directă la duoden, căi biliare, țesuturi peripancreatice;
T3 = tumoră cu extensie la duoden, venă splenică, colon, vasele mari adiacente;

Scanned with OKEN Scanner

N = ganglionii regionali*

Nx = nu se poate demonstra invazia ganglionilor regionali;
N0 = fără metastaze în ganglionii regionali;
N1 = cu metastaze în ganglionii regionali;

* ganglionii regionali sunt cei peripancreatici:
- superiori (ai capului şi ai corpului)
- inferiori (ai capului şi ai corpului)
- anteriori (pancreatico-duodenali pilorici şi mezenterici)
- posteriori (pancreatico-duodenali posteriori, ai ductului hepatic comun, şi splenici, ai cozii pancreasului şi hilului splenic).

M = metastaze la distanţă

Mx = prezenţa metastazelor la distanţă nu poate fi probată;
M0 = fără prezenţa metastazelor la distanţă;
M1 = cu prezenţa metastazelor la distanţă.

Stadializarea TNM a cancerului pancreatic

Stadiul I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stadiul II	T3	N0	M0
Stadiul III	orice T	N1	M0
Stadiul IV	orice T	orice N	M1

Factorii prognostici:
- rezecabilitatea chirurgicală – bolnavii cu tumori mici, rezecabile complet, supravieţuiesc în proporţie de 30% la 5 ani;
- scăderea ponderală – factor prognostic nefavorabil;
- starea generală bună şi absenţa simptomelor ca dispneea, anorexia şi xerostomia influenţează pozitiv supravieţuirea.

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Invazia organelor vecine
- hipertensiunea portală;
- hemoragia digestivă superioară;
- pileflebita.

3.2. Metastazele la distanţă
- osoase → dureri osoase;
- pulmonare → disfagie, dispnee, tuse;
- testiculare → creştere dureroasă a volumului;
- ficat → hepatomegalie, icter;
- peritoneu → ascită;
- suprarenale.

4. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

4.1. Pancreatita cronică
- dureri abdominale episodice sau persistente;
- scaune steatoreice;
- pierdere în greutate;
- reducerea toleranţei la glucoză;
- calcificări pancreatice vizibile la radiografia abdominală pe gol;
- amilazemie şi lipazemie crescute;
- tripsinogen seric scăzut (radioimunologic);
- testul excreţiei urinare de bentizamidă – lipsa chimiotripsinei face ca acest peptid sintetic să rămînă legat de PABA şi să se elimine prin urină cantităţi scăzute de arilamină (catabolit hepatic al PABA) = insuficienţă secretorie pancreatică;
- imagistica tranşează de obicei diagnosticul.

N.B. Pseudochiştii pancreatici şi pancreatita sclerozantă icterigenă pot preta la confuzii.

4.2. Cauze extrahepatice de icter colestatic
- litiaza coledociană;
- colangita sclerozantă;
- stricturile postoperatorii hepatocoledociene;
- colecistita.

4.3. Cauze intrahepatice de icter colestatic
- hepatitele cronice toxice;
- abcese;
- chisturi.

4.4. Ulcerul penetrant în pancreas

4.5. Alte afecţiuni maligne
- limfomul retroperitoneal;
- colangiocarcinomul;
- ampulomul vaterian;
- cancerul duodenal/intestinal;
- neoplazii în sfera ginecologică.

4.6. Colonul iritabil

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

1.1. Cura chirurgicală radicală

Tumora este rezecabilă doar în 5-20% din cazuri, diagnosticul fiind de obicei tardiv, iar supravieţuirea postoperatorie la 5 ani este de doar 10% (37% în Japonia în tumorile mai mici de 2 cm).

Pancreato-duodenectomia (intervenţia Whipple) este procedeul de elecţie. Mortalitatea operatorie este de 2-5%, complicaţiile postoperatorii (infecţii, abcese, hemoragii, fistule biliare şi pancreatice) putînd-o creşte la 5-20%. Media de supravieţuire ≈ 11 luni.

N.B. a) conservarea sfincterului piloric la această operaţie (vizînd reducerea incidenţei sindromului postgastrectomie) prezintă riscul conservării de ţesut neoplazic, mai curînd indicîndu-se în cancerul duodenal inferior şi ampular;

Scanned with OKEN Scanner

b) *pancreatectomia totală* nu se recomandă de rutină, mortalitatea operatorie fiind mai mare, asociindu-se şi DZ consecutiv, fără creşterea semnificativă a duratei de supravieţuire.

1.2. Chirurgia paleativă

Vizează dezobstrucţia biliară sau/şi duodenală şi se realizează prin proceduri de by-pass biliar: *COLECISTOJEJUNOSTOMIE* sau *COLEDOCOJEJUNOSTOMIE*. Supravieţuirea medie este de 5 luni, iar mortalitatea 20%.

Endoprotezarea biliară endoscopică (preferabilă celei percutane) constituie o alternativă mult mai comodă pentru pacient (spitalizare de scurtă durată), asigurînd o supravieţuire comparabilă; este preferabilă în special în cazurile cu risc chirurgical înalt sau cu speranţă de viaţă scurtă (sub 3 luni); dacă speranţa de viaţă este mai mare, se preferă procedeul chirurgical (eventual precedat de endoprotezare pentru dezobstrucţie biliară preoperatorie) deoarece există riscul stenozării duodenale complete prin progresia tumorii. În cazul ocluziei incomplete sau funcţionale, asocierea anticolinergic (BETHANECHOL 25 mg × 4/zi) + prokinetic (METOCLOPRAMIDĂ 10 mg × 4/zi) va facilita evacuarea gastrică.

2. RADIOTERAPIA

Radioterapia externă după cura chirurgicală radicală (200 cGy/zi × 5/săptămînă → doza totală = 40 Gy) asociată (simultan) cu *chimioterapie* (5-FLUOROURACIL 500 mg/zi × 3 zile i.v.) creşte supravieţuirea la 5 ani: 40% pentru stadiul I-II şi 5% pentru stadiul III.

În stadiul IV, radioterapia (50 Gy) asociată cu chimioterapie (5-FU în doză dublă) dublează durata supravieţuirii (11 luni) faţă de radioterapie singură sau chimioterapie singură.

La pacienţii cu boală local-avansată nerezecabilă dar fără metastaze s-a propus *RADIOTERAPIE INTRAOPERATORIE* cu fascicul de electroni pe cîmp limitat (abdomen deschis) care, limitînd extensia locală, ar combate eficient durerea în 50-90% din cazuri.

Contraindicaţiile radioterapiei:

- icter prin obstrucţie biliară;
- scădere ponderală peste 15% din Greutatea iniţială.

3. CHIMIOTERAPIA

În cazurile de boală avansată sau metastatică au fost încercaţi antimetaboliţi purinici (5-FLUOROURACIL), antibiotice antitumorale (MITOMICINĂ C, STREPTOZOCINĂ), antracicline (DOXORUBICINĂ), alkilanţi (IFOSFAMIDĂ). Răspunsurile obiective antitumorale variază (5-35% din cazuri), cu o supravieţuire medie de 9-26 săptămîni, dar fără a se consemna cazuri de dispariţie a bolii. Media supravieţuirii nu o depăşeşte pe cea a pacienţilor trataţi exclusiv simptomatic. Nici asociaţiile citostatice nu s-au dovedit superioare.

Protocoale de chimioterapie în cancerul pancreatic

FAM		
° 5-FLUOROURACIL	600 mg/m²	i.v., zilele 1, 8, 29, 36
° DOXORUBICINĂ	30 mg/m²	i.v., zilele 1, 29
° MITOMICINĂ C	10 mg/m²	i.v., ziua 1
sau		
° STREPTOZOCINĂ	1000 mg/m²	i.v., zilele 1, 8, 29, 36
Se repetă la fiecare 8 săptămîni.		

Alegerea optimă ar fi monochimioterapică:
5-FLUOROURACIL 450 mg/m² + ACID FOLINIC (ca potenţiator farmacologic) 20 mg/m²/zi × 5 zile consecutiv.

4. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

4.1. Combaterea durerii

- ° AINS, ACETAMINOFEN, PENTAZOCINĂ pot fi utile doar iniţial;
- ° MORFINĂ CLORHIDRICĂ 10 mg la 12h s.c. sau HIDROCLORID-VENDAL 30-60 mg/zi p.o., eventual potenţate prin asociere cu antihistaminice sau amfetamine;
- ° *SPLANHNICECTOMIA INTRAOPERATORIE* în cazurile rezecabile (cu alcool 50% sau fenol 6% 25 ml de fiecare parte a axului celiac) sau
- ° *NEVROLIZA CHIMICĂ* percutană a ganglionilor celiaci (la pacienţii fără laparotomie);
- ° ANALGEZICE/NARCOTICE administrate epidural (in extremis).

4.2. Tratamentul malabsorbţiei/malnutriţiei

Cauze:

- anorexia (cauzată de tumoră sau de terapie);
- blocajul mecanic al tubului digestiv;
- absenţa sărurilor biliare (blocaj coledocian);
- insuficienţa secreţiei şi excreţiei pancreatice;
- compresiunea tubului digestiv de către ascită.

Modalităţi:

- alimentaţie în prînzuri mici şi repetate;
- asociere de enzime digestive în doze suficiente (lipaze mn. 30.000 UI/zi);
- limitarea aportului alimentar de acizi graşi nesaturaţi, necesarul caloric (mn. 1500 cal/zi) asigurîndu-se prin glucide şi proteine;
- suplimentare cu vitamine liposolubile (A, D, E, K);
- combaterea scăderii pH (consecutiv reducerii secreţiei alcaline pancreatice) cu alcaline şi inhibitori ai secreţiei acide;
- perfuzii cu lipide hidrosolubile, aminoacizi, glucoză, vitamine.

Scanned with OKEN Scanner

41. OBEZITATEA

DEFINIŢIE: anomalie metabolică caracterizată prin creşterea masei ţesutului adipos consecutivă unui bilanţ energetic pozitiv (dezechilibru între aportul nutritiv caloric şi cheltuielile energetice), cu predominanţa consecutivă a lipogenezei faţă de lipoliză, ceea ce determină un exces ponderal de peste 20% faţă de standardele recomandabile.

Obezitatea este mai curînd un simptom decît o entitate patologică, avînd cauze şi mecanisme patogenice multiple, adesea greu de identificat, ceea ce face să fie dificil de prevenit şi foarte greu de tratat.

Critica definiţiei:

- excesul ponderal se poate produce şi printr-o creştere a masei scheletice şi musculare;
- bilanţul energetic pozitiv este prezent în faza de instalare a obezităţii, ulterior putînd fi echilibrat;
- definirea greutăţii normale este controversată.

IMPORTANŢĂ: obezitatea constituie o **problemă majoră de sănătate publică** prin:

- incidenţa ridicată (în special în ţările industrializate);
- afectarea duratei şi calităţii vieţii;
- favorizarea patologiei cardiovasculare, respiratorii, reumatologice, endocrino-metabolice (morbi-mortalitate de 1,5-4 ori mai mare decît la normoponderali);
- creşterea riscului operator;
- consecinţele psiho-sociale.

Lipsa unor criterii unitare şi a unei metodologii unanim acceptate de diagnostic al obezităţii face ca aprecierea exactă a prevalenţei bolii să nu fie cunoscută, iar compararea valorilor acesteia în funcţie de epoca şi zona geografică să nu poată fi efectuată cu precizie.

Este unanim admis însă că:

- zonele dezvoltate economic au o prevalenţă mai ridicată a obezităţii; creşterea standardului economic determină creşterea prevalenţei la imigranţi (faţă de ţara de origine);
- în zonele dezvoltate, anumite straturi sociale (agricultori, întreprinzători independenţi) au greutatea medie mai mare decît altele (salariaţi industriali, "les cols blanc");
- femeile instruite (studii medii şi superioare), prin preocuparea de a se alinia la canoanele estetice moderne, au greutatea medie mai mică decît cele cu nivel de instruire primar;
- în ţările avansate există în ultimele decenii tendinţa scăderii mediei ponderale prin conştientizarea riscurilor morbide ale obezităţii şi a handicapului psiho-social pe care aceasta îl conferă.

PREVALENŢĂ:

- ***în SUA:*** 34 de milioane de obezi adulţi (peste 20 de ani) – 27,1% dintre femei şi 24,2% dintre bărbaţi (peste 40 de ani incidenţa creşte la 30-40%) – dintre care 12 milioane cu obezitate severă (Pi-Sunyer, 1992);
- ***în România:*** 19,6% (Pavel et al., 1968) → 27% (Mincu et al., 1983).

RAPEL ETIOPATOGENIC

Bilanţul energetic pozitiv este consecinţa dezechilibrului între aport şi cheltuielile energetice (exces de aport caloric sau/şi reducere a cheltuielilor energetice), cu predominanţa consecutivă a lipogenezei faţă de lipoliză. Concomitent, pe măsură ce greutatea corporală creşte, apare tendinţa de reducere a activităţii fizice (sedentarism), precum şi de scădere a cheltuielilor termogenetice (stratul adipos fiind termoizolant), ceea ce determină închiderea unui cerc vicios.

Odată obezitatea instalată, aportul caloric poate deveni egal sau chiar mai mic (!) decît al indivizilor normoponderali, printr-o deplasare a mecanismului homeostatic ponderostat la un nivel superior.

Ţesutul adipos este rezerva majoră de energie a organismului stocată în adipocite sub formă de trigliceride (85%), restul fiind reprezentat de colesterol, fosfolipide, glicogen şi proteine.

Creşterea masei ţesutului adipos se poate produce prin două mecanisme:

1. **creşterea numărului de adipocite** (hiperplazie adipocitară) – cînd bilanţul energetic pozitiv survine în perioada de creştere (sub 20 de ani, cînd adipocitele sunt

Scanned with OKEN Scanner

capabile de înmulţire) = OBEZITATE HIPERPLAZICĂ;

2. **creşterea volumului adipocitelor** (hipertrofie adipocitară) – de obicei la adulţi (şi însoţindu-se frecvent de insulinorezistenţă cu hiperglicemie, hiperuricemie, hiperlipoproteinemie) = OBEZITATE HIPERTROFICĂ.

Reducerea aportului caloric influenţează predominant hipertrofia adipocitară, hiperplazia adipocitară părînd a fi practic refractară la regimul hipocaloric, ceea ce subliniază importanţa profilaxiei obezităţii încă din copilărie!

Mecanismele patogenice ale obezităţii sunt multiple şi în mare parte necunoscute încă, deşi implicarea a numeroşi factori etiologici este clar demonstrată.

1) Factorii genetici

Agregarea familială a cazurilor de obezitate pare a fi explicabilă nu numai prin inducerea unui *model comportamental obezogen* (obiceiuri alimentare greşite – cantitativ, calitativ sau/şi ca manieră/ritm de alimentaţie – şi atitudine restrictivă faţă de efortul fizic – sedentarism excesiv), ci şi prin implicarea unor *factori genetici* care nu intervin însă într-o manieră mendeliană monogenică (decît în anumite sindroame, ca *Lawrence-Biedl-Moon, Prader-Labhart-Willi, Morgagni-Stewart-Morel*), ci prin inducere poligenică.

Disocierea factorilor genetici de factorii de mediu este însă practic foarte dificilă. Gemenii univitelini crescuţi în medii diferite pot avea diferenţe ponderale de 4-5 kg; copiii adoptivi par a se apropia mai mult de aspectul ponderal al părinţilor naturali decît de cel al părinţilor adoptivi.

Riscul de a deveni obezi ar creşte de la < 10% pentru descendenţii cuplurilor de normoponderali, la > 40% în cazurile în care unul dintre părinţi este obez şi la > 80% pentru cazurile cînd ambii părinţi sunt obezi.

Predispoziţia la obezitate remarcată la indivizii crescuţi în acelaşi mediu s-ar datora unor gene economizatoare (*thrifty genes*) selectate în timp, în cursul perioadelor de foamete, cînd supraponderalii aveau şanse superioare de a supravieţui şi deci de a avea descendenţi. Influenţele de mediu care cresc apetitul şi consumul de hrană ar determina apariţia obezităţii cu predilecţie la aceşti indivizi.

2) Reglarea hormonală

- norepinefrina – creşte consumul energetic;
- serotonina – scade ingestia alimentară;
- neuropeptidul Y (NPY) – promotor al anabolismului – creşte ingestia de alimente şi favorizează stocarea energetică;
- CRH (*corticotropin releasing hormone*) – scade ingestia de alimente;
- leptina (factor de saţietate: *leptos* = subţire) – scade expresia NPY în hipotalamus (principalul rol fiziologic ar fi semnalarea starvaţiei către creier, deoarece scade rapid la restricţia alimentară, nivelul circulant corelîndu-se cu rezervele de grăsime ale organismului).

3) Factorii socio-culturali (mediul şi modul de viaţă)

- obiceiuri alimentare inadecvate:
  - aportul caloric excesiv, pe seama tuturor principiilor nutritive (mese copioase), inclusiv alcoolul
  - abuzul preferenţial de grăsimi sau/şi glucide, mai ales glucide concentrate, rapid resorbabile, stimulînd hiperinsulinismul (deci apetitul) şi lipogeneza
  - consumul rapid de alimente, lacom, în prize rare şi abundente (aceeaşi cantitate de hrană este mai puţin obezogenă dacă este repartizată în mai multe prize şi consumată fără grabă)
  - creşterea disponibilităţii de hrană, ca o consecinţă a creşterii bunăstării materiale şi a reuşitei sociale;
- activitatea fizică redusă – sedentarismul excesiv reduce pierderile de energie, iar scăderea masei musculare favorizează instalarea obezităţii (tipică este creşterea în greutate după abandonarea practicii sportive, în special la sportivii de performanţă);
- nicotina şi cofeina cresc termogeneza, de aceea sevrajul determină creştere în greutate; în plus, nervozitatea şi obişnuinţa gestului de a fuma pot determina grignotajul (ronţăitul de bomboane, alune, fursecuri etc.).

4) Factorii psihologici şi comportamentali

Aceşti factori sunt legaţi de cei socio-culturali prin modul de viaţă şi de muncă şi relaţiile sociale tradiţionale.

Stările de anxietate, traumele psihice, situaţiile conflictuale, lipsa de cultură pot determina bulimie, alimentaţia jucînd rol dublu de tranchilizant şi de succedaneu cultural. În general, stările cronice de anxietate (micile angoase cotidiene) pot induce consum crescut de alimente (prin grignotaj), în timp ce stările acute depresive (marile drame) pot determina fie anorexie, fie bulimie nervoasă. Tranchilizantele, somniferele, antidepresivele pot determina de asemenea creşterea apetitului.

5) Cauzele organice

- boli ale sistemului nervos, cu dereglarea funcţionalităţii centrilor hipotalamici ai foamei şi saţietăţii (în traumatisme, tumori cerebrale etc.);
- patologie hormonală însoţită de creşterea apetitului (hiperinsulinism, hipercorticism, sarcină, menopauză etc.).

După Tremolières, ar exista două mecanisme majore:

I. Dereglarea homeostaziei

a) prin disfuncţie centrală primitivă cu repercusiuni hipotalamice de cauză organică (tumori, traumatisme, anomalii congenitale ale SNC) sau funcţională (psihogenă);

b) prin condiţionare eronată a centrilor hipotalamici ai foamei şi saţietăţii ("înşelarea" mecanismului de saţietate);

c) prin supraalimentaţie prelungită (consum de hrană cu concentraţie calorică ridicată şi absorbţie rapidă).

II. Defect metabolic periferic prin stocaj excesiv de metaboliţi, deturnaţi de la ţinta lor normală, ceea ce împiedică apariţia senzaţiei de saţietate (ex.: hiperinsulinismul determină stocajul glucozei şi, în consecinţă, persistenţa senzaţiei de foame).

Indiferent de mecanism, se închide un cerc vicios: acumularea de ţesut adipos determină scăderea cheltuielilor de termogeneză şi economie de activitate fizică, iar scăderea cheltuielilor energetice determină la rîndul ei acumulare de grăsimi.

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

Afirmarea existenţei obezităţii şi aprecierea prevalenţei bolii necesită criterii clare, neexistînd încă un consens unanim. Sunt utilizaţi (operabili în practică) următorii parametri:

- GREUTATEA CORPORALĂ MEDIE (*average body weight*) = greutatea medie a unui grup populaţional selecţionat (problemă: reprezentativitatea eşantionului);
- GREUTATEA CORPORALĂ IDEALĂ (*ideal body weight*) = greutatea asociată cu starea de sănătate şi stilul de viaţă optim;
- GREUTATEA CORPORALĂ DEZIRABILĂ (*desirable body weight*) = greutatea asociată cu mortalitatea minimă – apreciată de companiile de asigurări (*METROPOLITAN LIFE INSURANCE Co.*) –, dar acestea sunt realizate pe un lot deja selecţionat (sănătos), fiind deci mult mai mici decît Gmedie: **obezitatea = > 20%** din GCD (DBW) a indivizilor de acelaşi sex, vîrstă şi tip constituţional (frame size).

N.B. Împărţirea populaţiei în obezi şi nonobezi fiind prea rigidă, persoanele care au un exces ponderal între limita superioară a normalului şi limita inferioară a obezităţii sunt etichetaţi drept **supraponderali**.

1.1. Evaluarea masei adipoase se poate face prin metode sofisticate, utilizabile în cercetare, dar dificile pentru practica de zi cu zi:

1.1.1. Estimarea apei totale corporale:

- cu apă tritiată sau deuterizată – se măsoară diluţia izotopului la 2-3h după administrare (distribuţia apei se limitează doar la masa fără grăsimi), aplicîndu-se formula:
  Masa grasă = Mtotală – (masa corporală slabă* + masa scheletului)
  * masa corporală slabă (*body lean mass*) se consideră a conţine ≈ 70% apă (de fapt 68-77%, ceea ce constituie o sursă majoră de eroare);
- cu izotopi de potasiu ($^{42}K^+$ sau $^{40}K^+$), urmărind fie diluţia izotopului, fie determinarea $^{40}K^+$ (a întregului organism) într-un contor.
  N.B. K^+ intracelular variază însă de la individ la individ.

1.1.2. Determinarea directă a masei grase cu ajutorul gazelor inerte liposolubile.

1.1.3. Densitometria (*GOLDEN STANDARD*) prin metoda cîntăririi subacvatice, bazată pe faptul că densitatea este invers proporţională cu procentajul de grăsime şi presupunînd că:
- masa slabă şi masa grasă au densităţi diferite;
- hidratarea ţesuturilor este constantă;
- conţinutul mineral osos este constant.

Formula Manson et al. (1990):

$$\% \text{ grăsime} = 100 \times 5{,}043/\rho - 4{,}164$$

în care ρ = densitatea

Valorile normale ale masei adipoase:
bărbaţi < 19% *femei < 22%*

1.1.4. Metode aplicabile la estimarea regională

- CT;
- RMN;
- măsurarea impedanţei electrice;
- absorbţiometria cu fascicul dual fotonic.

1.2. Măsurarea pliului cutanat (*skinfold measurement*)

Are valoare practică orientativă, existînd nomograme pentru interpretare. Rezultatele se compară cu valorile normale stabilite de *Health and Nutrition Examination Survey* (HANES). Se apreciază pliurile tricipital, bicipital, subscapular, suprailiac.

Valorile normale ale pliurilor tricipital şi subscapular:
bărbaţi – 51 mm *femei – 70 mm*

N.B. Eroarea creşte în cazul obezităţii regionale.

1.3. Raporturile înălţime/greutate

Compararea cu greutatea ideală în funcţie de talie ± vîrstă a dus la stabilirea unor formule practice:

- **formula Broca** (încă folosită, deşi depăşită):
  $$Gi = T - 100$$
- **formula Lorentz**, mult timp utilizată de practicieni:
  $$G_{iB} = (T - 100) - (T - 150)/4$$
  $$G_{iF} = (T - 100) - (T - 150)/2$$
  unde
  G_{iB} = greutatea ideală la bărbaţi (în kg)
  G_{iF} = greutatea ideală la femei (în kg)
  T = talia (în cm)
- **formula MLI** (*Metropolitan Life Insurance*):
  $$G_{iB} = 50 + 0{,}75\,(T - 150) + (V - 20)/4$$
  $$[G_{iF} = (\text{idem}) \times 0{,}9]$$
  unde
  G = greutatea ideală (în kg)
  T = talia (în cm)
  V = vîrsta (în ani)
- **indexul masei corporale** (IMC) = *"body mass index"* (BMI) – recomandat de *National Center For Health Statistics* (SUA):
  $$IMC = G\ (kg) / T^2\ (m)$$
  Interpretare:
  – greutatea recomandabilă: IMC < 23.
  – obezitatea definită:
  * IMC ≥ 27 pentru bărbaţi
  * IMC ≥ 25 pentru femei
  (ceea ce ar corespunde cu o greutate de peste 120% faţă de media greutăţii recomandabile).

Scanned with OKEN Scanner

IMC permite calculul procentajului de grăsime corporală prin utilizarea următoarelor formule (Williams, 1998):

▲ la bărbaţi: **masa grasă (%) = 1,218(G/T²) – 10,13**

▲ la femei: **masa grasă (%) = 1,480(G/T²) – 7,17**

Riscul morbi-mortalităţii ar creşte semnificativ la IMC > 30 – *Tabelul 41.1* (după Bray):

BMI	Risc
20-25	foarte scăzut
25-30	scăzut
30-35	moderat
35-40	înalt
40-45	foarte înalt

Tabelul 41.1

1.4. Raportul circumferinţelor centură/coapsă – *waist/hip* (W/H) – permite diferenţierea (N < 0,72):

- obezitatea androidă (beer-belly) sau centrală: W/H > 1;
- obezitatea ginoidă (buttocks & legs) sau joasă: W/H < 0,91.

2. DIAGNOSTICUL FORMEI CLINICE

A. Criteriul etiopatogenic

I. Obezitatea primară

II. Obezitatea secundară

B. Criteriul descriptiv anatomic

I. Obezitatea androidă

- depozitare a ţesutului gras predominant la nivelul jumătăţii superioare a corpului (abdomen, torace, ceafă);
- masă musculară dezvoltată;
- diametrul biacromial mult mai mare decît diametrul bitrohanterian;
- raport waist/hip > 1;
- hiperfagie, hiperinsulinism, insulinorezistenţă;
- prezentă la ambele sexe, dar mult mai frecventă la bărbaţi;
- asociere frecventă cu: DZ, hiperlipoproteinemie, hiperuricemie, HTA → ATS cu risc vascular crescut (AVC, CIC, IMA).

II. Obezitatea ginoidă

- acumulare de ţesut adipos în jumătatea inferioară a corpului (coapse, şolduri, fese);
- musculatură slab dezvoltată;
- diametrul biacromial mai mic decît cel bitrohanterian;
- normo- sau hipofagie;
- predominantă la femei;
- asociere frecventă cu: gonartroză, hernii, varice.

III. Obezitatea mixtă

C. Criteriul descriptiv clinic

I. **Obezitatea hiperfagică** (dinamică, de reglare) = faza de constituire a obezităţii;

II. **Obezitatea hipo-normofagică** (constituită) = faza statică a obezităţii.

D. Criteriul histologic

I. Obezitatea hiperplazică

II. Obezitatea hipertrofică

III. Obezitatea mixtă

E. Criteriul vîrstei de debut

I. Obezitatea juvenilă (0-18 ani)

II. Obezitatea adultului (peste 18 ani)

3. DIAGNOSTICUL GRADULUI DE SEVERITATE

Indexul masei corporale pare a fi actualmente cel mai utilizat indicator al severităţii obezităţii (Garrow, 1988) – *Tabelul 41.2:*

IMC	CLASAREA PONDERALĂ	Gradul obezităţii
< 20	subponderalitate	
20-24,9	normoponderalitate	0
25-29,9	supraponderalitate	I
30-39,9	obezitate	II
> 40	obezitate severă (morbidă)	III

Tabelul 41.2

N.B. După indexul masei corporale, obezitatea ar putea fi divizată în două subclase (OMS, 1995):

- 30-34,9 = obezitate moderată;
- 35-39,9 = obezitate severă.

4. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Coincide cu ***diagnosticul diferenţial:***

4.1. Obezitatea secundară

4.1.1. Obezitatea endocrină

- hipercortizolism;
- insulinom;
- ovar polichistic.

4.1.2. Obezitatea hipotalamică

- tumorală;
- inflamatorie;
- post-traumatică;
- vasculară (anevrism);
- sindrom adipozo-genital.

4.1.3. Obezitatea de cauză genetică (monogenică)

- sindromul Lawrence-Moon-Bardet-Biedl = obezitate generalizată + întîrziere mentală + hipogonadism + polidactilie + retinită pigmentară + strabism + cardiopatie congenitală + nefropatie congenitală;
- sindromul Alström = obezitate generalizată + tulburări grave de vedere + diabet zaharat infantil insulino-rezistent + surditate + nefropatie + hipogonadism masculin;
- sindromul Morgagni-Stewart-Morel = obezitate genera-

Scanned with OKEN Scanner

lizată + hiperpilozitate + hiperostoză frontală asociate climaxului;
- sindromul Prader-Labhart-Willi = hipotonie musculară + retardare mentală + hipogonadism + deficit statural + acromicrie (extremităţi mici);
- sindromul Carpenter = obezitate + retard intelectual + hipogonadism masculin + acrocefalie + poli/sindactilie).

4.1.4. Obezitatea localizată (parţială)

4.1.4.1. Boala stocajului de trigliceride (ţesut adipos excesiv pe faţa dorsală a mîinii)

4.1.4.2. Paralipodistrofiile
- hiperandroidă
- hiperginoidă (sdr. Barraquer-Simons)
- steatofigie

4.1.4.3. Lipomatozele
- dureroase (boala Dercum)
- nedureroase

4.2. Obezitatea primară

Deşi cea mai frecventă formă, este un diagnostic de excludere, permiţînd decelarea cauzelor favorizante:
- predispoziţie familială (ereditate poligenică ? obiceiuri alimentare nocive ?);
- comportament alimentar abuziv, eventual motivat prin:
  - stres, refulări cu compensare orală
  - dereglări hormonale (sarcină, menopauză)
  - abuz de psihotrope;
- sedentarism (eventual la foştii sportivi);
- fără cauză aparentă.

5. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

Riscurile obezităţii:
- ar scurta durata medie de viaţă cu cca 10 ani;
- mortalitatea creşte la obezii sub 60 de ani (apoi se egalizează din cauza incidenţei mari a cancerului la subiecţii slabi), cu atît mai mult cu cît survine la vîrste mai tinere:

	vîrsta		mortalitatea
la IMC = 40:	25-34 de ani	→	12 × N
	35-44 de ani	→	5 × N
	45-54 de ani	→	3 × N
	55-65 de ani	→	2 × N

- este a 2-a cauză de mortalitate (după fumat) dintre cele care pot fi prevenite.

5.1. Complicaţiile cardiovasculare

5.1.1. Insuficienţa coronariană
- angor;
- IMA;
- moarte subită;
- aritmii.

Mecanisme:
- risc ateromatos şi trombotic crescut;
- suprasolicitare hemodinamică (TA↑) şi metabolică (consum de O_2↑);
- afectare diastolică (jenarea circulaţiei de întoarcere şi diminuarea complianţei miocardice prin infiltraţie grasă).

5.1.2. Insuficienţa cardiacă (incidenţă dublă la obezi)

Apare consecutiv acţiunii conjugate a:
- HTA;
- afectării cardiace;
- insuficienţei respiratorii.

Creşterea masei metabolic active conduce la creşterea:
- consumului şi deci a nevoilor de O_2 → DC↑;
- volemiei.

5.1.3. Hipertensiunea arterială
- aproape toţi obezii androizi peste 50 de ani au HTA;
- riscul de HTA la obezi este triplu faţă de populaţia generală (50-90% dintre obezi au HTA);
- paralelismul dintre greutate şi valorile TA arată că TAs creşte în medie cu 6 mm Hg la 10 kg.

Mecanisme incriminate:
- creşterea volemiei şi a debitului cardiac;
- creşterea rezistenţei vasculare periferice;
- hipercatecolaminemie;
- hiperinsulinism (secundar creşterii rezistenţei la insulină) care declanşează hiperactivitate simpatică şi retenţie de sodiu.

5.1.4. Accidentele vasculare trombotice (risc trombotic crescut chiar şi la non-hipertensivi!)

5.1.5. Varicele membrelor inferioare, ulcerele varicoase, tromboflebitele repetate

5.2. Complicaţiile respiratorii

5.2.1. Alterarea mecanicii ventilatorii
- scade complianţa peretelui toracic în special în decubit;
- scade complianţa pulmonului;
- creşte lucrul mecanic prin:
  - mărirea rezistenţei elastice
  - scăderea complianţei pulmonare şi diafragmatice.

5.2.2. Sindromul restrictiv
- scăderea volumului expirator de rezervă (în special în decubit);
- scăderea capacităţii reziduale funcţionale;
- scăderea CV şi a CPT în marile obezităţi.

5.2.3. Alterarea schimburilor gazoase
- creşterea consumului de O_2;
- creşterea producerii de CO_2;
- creşterea ventilaţiei/minut (creşte frecvenţa respiratorie);
- alterarea raportului V/Q prin hipoventilaţia bazelor.

5.2.4. Hipoventilaţia alveolară (hipoxemie + hipercapnie) → CPC

5.2.5. Sindromul de apnee în cursul somnului (SAS)

= episoade de apnee ≥ 10" × mn. 5/h/
- hipersomnolenţă diurnă;
- tulburări psihice – scad memoria, atenţia şi eficienţa intelectuală;

Scanned with OKEN Scanner

- cefalee matinală;
- sforăit (scad tonusul muscular şi răspunsul la scăderea O_2 şi la creşterea CO_2).

5.3. Complicaţiile metabolice

5.3.1. Diabetul zaharat, de regulă non-insulinodependent (80% dintre diabetici sunt obezi). Mărirea taliei adipocitului scade sensibilitatea receptorilor pentru insulină, determinînd insulino-rezistenţă şi hiperinsulinism proporţional cu masa adipocitară (curbă TTOG de tip plat) → carenţă relativă de insulină → DZ.

5.3.2. Hiperlipidemia (mai ales în obezitatea androidă, răspunde bine la dietă şi scăderea în greutate):
- hipertrigliceridemie endogenă (hiperproducţie hepatică de VLDL);
- hipercolesterolemie (hiperproducţie de apoB-LDL);
- hipo-HDL-colesterol şi hipo-apo-A1.

5.3.3. Hiperuricemia
- gută;
- litiază urică.

N.B. Slăbirea rapidă, deşi benefică, poate creşte uricemia!

5.3.4. Complicaţii endocrine şi asocieri endocrino-metabolice
- distrofie ovariană = ovar polichistic;
- tulburări de ciclu menstrual (amenoree, disovulaţie) prin insuficienţă luteală;
- hiperestrogenism (prin aromatizarea androgenilor la nivel adipocitar);
- hiperandrogenism la femei şi hipogonadism la bărbaţi;
- rezistenţă la insulină.

N.B. *Profilul hormonal în obezitate:*
1) scade GH (growth hormone)
2) creşte cortizolul
3) cresc estrogenii (la ambele sexe)
4) scade testosteronul (la bărbaţi)

5.4. Complicaţiile hepato-biliare

5.4.1. Litiaza biliară (dublă la IMC > 30) apare consecutiv suprasaturării colesterolice a bilei.

5.4.2. Steatoza hepatică (infiltraţie grasă a ficatului).

5.5. Complicaţiile osteoarticulare

Obezitarea favorizează coxartroza şi gonartroza, tulburările de statică vertebrală (dorsalgii, lombalgii, sciatică), tendinitele, talalgiile (picior plat) care o agravează prin impotenţă funcţională şi sedentarism.

Cauze:
- suprasarcina;
- stările distrofice:
  - hiperlaxitate ligamentară
  - hipotonie musculară
  - fragilitate a tendoanelor şi joncţiunilor miotendinoase.

5.6. Complicaţiile oncologice

- la bărbaţi: risc crescut de cancer de prostată şi colorectal;
- la femei: risc crescut de cancer de endometru, căi biliare, col uterin, sîn şi ovar.

Cancerele hormono-dependente sunt favorizate de hiperestrogenia (prin conversie a androgenilor în ţesutul adipos) necompensată prin progesteron şi sunt mai frecvente în obezitatea abdominală decît în cea generală.

5.7. Complicaţiile cutanate

5.7.1. Vergeturile (prin subţierea epidermului şi pierderea elasticităţii dermului – în perioada de instalare)

5.7.2. Eczemele

5.7.3. Intertrigo-ul

5.8. Riscurile perioperatorii crescute

- anestezice:
  - insuficienţă respiratorie
  - insuficienţă venoasă;
- operatorii:
  - abord abdominal dificil
  - dificultatea diagnosticului de hernie strangulată;
- postoperatorii:
  - vindecare dificilă, cu întîrzierea cicatrizării
  - poziţia de decubit forţat întîrzie mobilizarea
  - tendinţă la complicaţii tromboembolice.

5.9. Riscurile obstetricale crescute

- ale mamei:
  - diabet zaharat
  - HTA cu preeclampsie
  - infecţii urinare
  - tromboflebite
- ale fătului: gigantism (mortalitate fetală ridicată);
- ale naşterii:
  - prezentaţii distocice
  - retracţii uterine întîrziate
  - naşteri laborioase.

5.10. Consecinţele psiho-sociale

Există un veritabil "rasism" anti-obez în ţările occidentale industrializate, considerîndu-se că atractivitatea, trăsăturile de caracter şi profesionalismul obezilor ar fi scăzute şi generînd discriminări şcolare, de selecţie şi promovare. Prejudecăţile îi afectează şi pe obezii înşişi (îi complexează), rudele acestora şi pe medici (care îi consideră autoindulgenţi), generînd o adevărată *obezofobie* – teama de a fi gras.

Scanned with OKEN Scanner

PROFILAXIE

Considerată a fi – evident – cel mai eficace tratament (Fellig, 1999), prevenţia presupune 2 paliere de acţiune:

1. PREVENŢIA ÎN POPULAŢIA GENERALĂ

Presupune demararea unui program naţional de profilaxie care să vizeze aspecte multiple ale modului de viaţă:

- educaţia nutriţională;
- informarea corectă a consumatorului privind conţinutul (cantitativ şi calitativ: număr de calorii, colesterol, glucide etc.) alimentelor puse în vînzare şi penalizarea publicităţii produselor fals-dietetice;
- schimbarea comportamentului alimentar la nivel de familie şi colectivităţi;
- promovarea activităţii fizice cotidiene;
- angajarea mijloacelor mass-media şi educaţionale în realizarea acestor obiective.

2. PREVENŢIA LA SUBIECŢII CU RISC

2.1. Identificarea subiecţilor cu risc

- rude de gradul I ale obezilor;
- subiecţi cu antecedente de creştere ponderală peste 5% din greutatea de fond (inclusiv în copilărie).

2.2. Identificarea circumstanţelor favorizante

- sevraj tabagic;
- reducerea activităţii fizice (de exemplu în cazul sportivilor de performanţă);
- modificarea modului de viaţă:
  - căsătorie/divorţ
  - schimbări de profesie sau de statut social;
- depresie psihică însoţită de posibile accese bulimice;
- sarcină, menopauză precoce (inclusiv histerectomia);
- consum de medicamente:
  - antidepresive, antiepileptice
  - corticoterapie
  - estrogeni, progestative;
- hipotiroidie;
- tumori şi traumatisme craniene;
- regimuri restrictive recente.

2.3. Aplicarea unui program preventiv

- informarea subiectului cu privire la riscurile obezităţii;
- educaţie nutriţională;
- activitate fizică zilnică.

TRATAMENT

OBIECTIVE (după Basdevant et al., 1998, modificat):

A. Scăderea în greutate

1. schimbarea comportamentului alimentar (măsura esenţială!);
2. restaurarea echilibrului psiho-somatic compromis + ajustări psiho-sociale;
3. corectarea erorilor terapeutice anterioare (consecinţele psiho-somatice ale regimurilor hiperrestrictive, întreruperea variaţiilor ponderale).

B. Menţinerea greutăţii corporale scăzute (obezitatea fiind o "boală cronică recidivantă").

Factori care influenţează realizarea obiectivelor:

- severitatea obezităţii;
- antecedentele heredo-colaterale;
- distribuţia ţesutului adipos;
- vîrsta de debut şi durata evoluţiei;
- circumstanţele declanşatoare;
- faza (statică sau dinamică);
- comportamentul alimentar (structura şi modul de alimentaţie) şi semnificaţia psihologică a acestuia (succedaneu afectiv, cultural şi al reuşitei sociale);
- bolile somatice asociate;
- depresia psihică;
- eşecul măsurilor anterioare;
- conştientizarea beneficiilor secundare;
- toleranţa la frustrare.

C. Prevenirea şi tratamentul complicaţiilor

N.B. *OBIECTIVUL GLOBAL* = ameliorarea calităţii vieţii.

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Indiferent de cauze şi mecanisme, tratamentul igieno-dietetic constituie baza terapeuticii în obezitatea primară.

Există ***3 căi de atac***:

1. dieta hipocalorică (element sine qua non)

2. modificarea comportamentului (element-cheie)

3. exerciţiile fizice

1.1. Dieta hipocalorică

Restricţia calorică reprezintă calea obţinerii unui bilanţ energetic negativ – "cheia de boltă" a eficienţei terapeutice – necesitînd colaborarea informată a pacientului în deplină cunoştinţă de cauză.

Condiţiile unei diete de normalizare ponderală:

◊ fundamentată ştiinţific;

◊ lipsită de nocivitate;

Scanned with OKEN Scanner

◊ adecvată ca necesități;
◊ echilibrată în principii alimentare;
◊ practică;
◊ eficientă (pentru controlul de durată al greutății).

Informarea pacientului:

❖ obezitatea constituie o dereglare metabolică cronică, consecință a unui exces de aport caloric care depășește cheltuielile energetice, necesitînd prin urmare eliminarea excedentului caloric zilnic, practic toată viața;
❖ necesitățile calorice ale obezului pot fi mai mici decît cele ale normoponderalilor (de aceea, el nu se va raporta la consumul celorlalți, ci la propriile necesități);
❖ reducerea consumului presupune obligatoriu o alimentație echilibrată și agreabilă (incluzînd pîine, carne, grăsimi, vitamine, electroliți, lichide; consumul de alcool și dulciuri concentrate este interzis sau tolerat doar în situații excepționale pentru a nu atrage atenția anturajului, evitînd compătimirea și autocompătimirea);
❖ necesitatea restricției calorice trebuie dedramatizată cu o restructurare profundă a obiceiurilor alimentare.

1.1.1. Restricția calorică

Realizarea unui bilanț energetic negativ este indispensabilă mobilizării rezervele adipoase, restricția calorică fiind obligatorie.

Ancheta alimentară prealabilă permite estimarea *aportului caloric habitual* (= *energia ingerată*) pentru a fi comparată cu *energia cheltuită* (consumul energetic profesional și extraprofesional).

REGIMURI RESTRICTIVE:

A. Starvația (regimul de foame) necesită un aport hidric de mn. 2000 ml/zi, în parte bicarbonatat (tendință la acidocetoză), vitamine și laxative.

Avantaje:

- este mult mai ușor de suportat decît ar părea la prima vedere și decît dieta hipocalorică (senzația de foame dispare după 2-3 zile);
- scăderea rapidă în greutate constituie un factor psihologic puternic încurajator.

Dezavantaje:

- scăderea masivă în greutate este pe jumătate falsă (50% = deshidratare), iar reducerea tisulară se realizează în proporție de 50% pe seama țesutului muscular (lean body mass), deci numai 25% reprezintă pierdere de țesut adipos (fat body mass);
- necesită spitalizare (risc de hTA, aritmii, cetoacidoză) și monitorizare (TA, azotemie, uricemie, glicemie, natremie, RA, corpi cetonici);
- astenia fizică marcată consecutivă exclude exercițiile fizice (cerc vicios);
- rezultatele în timp (la distanță) nu sunt mai bune decît în dieta hipocalorică.

Starvația este astăzi recomandată doar excepțional, ca terapie inițială în obezitatea monstruoasă (mulți autori o contraindică total deoarece determină și o pierdere importantă de masă slabă).

B. Dietele (foarte) reduse caloric (*Tabelul 41.3*) sunt eficiente, determinînd scăderi în greutate de aproximativ 1,5 kg/săptămînă, asocierea cu tratamentul comportamental (*behaviour therapy*) fiind mai eficientă decît utilizarea izolată (Stunkard, 1986); sunt folosite în obezitatea severă, ca tratament inițial (*dietă de atac*), nefiind recomandabile decît pentru perioade limitate și numai atunci cînd obezitatea constituie un pericol imediat.

a) Regim de 240 cal	
brînză de vaci sau	300 g
mere	1000 g
+ KCl 2 g	
b) Regim de 400 cal (P/G/L = 45/10/35)	
lapte ecremat	250 ml
brînză de vaci	90 g
carne	100 g
fructe	100 g
legume	300 g
c) Regim de 600 cal (P/G/L = 65/15/60)	
lapte ecremat	250 ml
brînză de vaci	150 g
carne	150 g
fructe	200 g
legume	400 g
d) Regim de 800 cal (P/G/L = 80/20/75)	
lapte ecremat	500 ml
brînză de vaci	180 g
carne	150 g
fructe	250 g
legume	400 g
N.B. Se adaugă la toate mn. 1500 ml lichide!	

Tabelul 41.3
Tipuri de diete hipocalorice (după Hîncu & Mincu)

Dietele de mai sus conțin proteine de înaltă calitate (brînză, ouă, soia), glucide și grăsimi în cantități minime, lichide hipervitaminizate + minerale + allopurinol.

Riscuri:

- cardiovasculare: moarte subită, tahicardie, aritmii (dieta actuală cu aport de minerale și aminoacizi esențiali, respectarea contraindicațiilor și supravegherea le exclud);
- genito-urinare: tulburări ale libidoului și ale ciclului menstrual, hiperuricemie, litiază urică, gută;
- digestive: diaree, litiază biliară;
- psihice: astenia face imposibilă activitatea fizică intensă, iar reșuta poate apărea la oprirea dietei.

Contraindicații:

- absolute:
  - aritmii majore
  - angor instabil
  - deperdiții proteice
  - insuficiențe organice (renală, cardiacă, hepatică)
  - sarcină
  - vîrste extreme (copii și bătrîni)
  - tratament cu corticoizi sau antimitotice;

Scanned with OKEN Scanner

- relative:
  - afectare cardiacă moderată
  - afecţiuni psihiatrice
  - tratament antidepresiv sau diuretic.

C. Dietele hipocalorice moderate – restricţia calorică, în funcţie de aportul habitual, comportamentul alimentar şi cheltuielile energetice, va fi de 1/4-1/3 din aportul habitual pînă în momentul iniţierii.

* *Regimuri cu nivel caloric redus* (800-1200 cal/zi), situate la nivelul inferior al necesarului caloric de repaus.
* *Regimuri moderat restrictive şi individualizate* (1200-2200 cal/zi), stabilite în funcţie de:
  - consumul energetic al subiectului;
  - toleranţa la restricţie;
  - compatibilitatea cu diversitatea alimentară şi convivialitatea (viaţa socială).

Condiţii:

- informarea cît mai completă a pacientului;
- evitarea interdicţiilor exagerate:
  - suprimarea aportului de sare (excepţii: HTA, IC)
  - restricţia hidrică (favorizează litiaza); băuturile fără zahăr sau alcool (suc de lămîie, grapefruit sau tomate, apă minerală) sunt permise ad libitum;
- adaptarea dietei la gusturile personale, obiceiuri şi posibilităţi socio-economice.

N.B. Diete riscante sau iluzorii:

- alternanţa zilelor de post cu cele de alimentaţie (eficienţă modestă);
- dietele alternante (tipuri zilnice unice de alimente);
- dietele fără glucide, deşi dau saţietate mai repede, sunt cetogene (proteine + grăsimi), mobilizînd apa şi glicogenul (rezultînd astfel o scădere ponderală iniţială rapidă, dar fără mobilizare a grăsimilor) şi pot produce aritmii şi hTA;
- dieta fără grăsimi produce dezechilibre din cauza excluderii cărnii şi a lactatelor;
- dietele monotone (monoproteice: gelatină sau colagen) induc un deficit de aminoacizi (risc de aritmii!).

1.1.2. Aportul glucidic

Excluderea glucidelor concentrate este esenţială pentru succesul terapeutic (evită senzaţia de foame determinată de hiperinsulinism); în caz contrar, chiar o dietă hipocalorică poate determina creşterea masei adipoase! Proporţional, glucidele vor acoperi cca 50% din aportul caloric:

- legume şi zarzavaturi (atenţie la cele bogate în glucide);
- pîine 80-120 g/zi, deci în cantitate redusă, dar nu exclusă, preferîndu-se pîinea integrală bogată în vitamine şi fibre; fibrele alimentare au efecte benefice:
  - întîrzie absorbţia (evitînd picurile hiperglicemice)
  - produc distensie gastrică şi întîrzierea evacuării stomacului (senzaţie de saţietate)
  - combat constipaţia.

1.1.3. Aportul protidic

Raţia proteică va fi de cca 1,2-1,5 g/kgc de greutate ideală, realizînd cca 15% din aportul caloric. Îndeplinind funcţie plastică, proteinele:

- împiedică reducerea masei musculare, iar activitatea dinamică specifică crescută stimulează metabolismul, crescînd cheltuielile energetice;
- dau efect patent de saţietate;
- previn senzaţia de astenie.

N.B. Asocierea proteine/glucide în raport de 1/2 preîntîmpină arderea proteinelor în scop energetic.

1.1.4. Aportul lipidic

Raţia lipidică nu va depăşi 35% din aportul caloric (cca 40-50 g/zi, incluzînd şi grăsimea conţinută în alimentele predominant proteice – carne, brînză, ouă!).

1.1.5. Aportul hidroelectrolitic şi vitaminic

- sarea nu se reduce sub 5-7 g/zi (altfel apare astenia); în schimb, excesul de sare creşte apetitul şi favorizează hiperretenţia de lichide;
- lichidele se evită doar în timpul meselor (alimentele uscate favorizează apariţia saţietăţii);
- aportul vitaminic din fructe şi legume este benefic.

1.1.6. Aportul alcoolic

- se exclude în perioadele de slăbire deoarece creşte apetitul şi reprezintă un aport caloric "clandestin";
- în cursul perioadei de menţinere este admis în mod excepţional şi în cantităţi moderate, la ocazii festive.

Reguli de igienă alimentară:

- raţia alimentară se împarte în prînzuri mici (4-5/zi), consumate fără grabă, pentru a evita picurile hiperglicemice (deci hiperinsulinismul şi hipoglicemiile consecutive);
- baza alimentaţiei o vor constitui zarzavaturile, legumele şi fructele (au aport caloric redus şi, la volum mare, dau senzaţie de saţietate):
  - legumele vor fi servite crude (rase pe răzătoare, soté sau tăiate în bucăţi mici) sau sub formă de sucuri; salatele se vor prepara cu oţet, lămîie, ierburi aromate;
  - fructele se servesc crude (cu coajă), tăiate sau rase, coapte, sub formă de sucuri sau compoturi (fără zahăr).

N.B. Se face restricţie la legumele bogate în glucide (cartofi, morcovi, sfeclă, ceapă) şi la fructele dulci; fructele oleaginoase sunt interzise.

Contraindicaţiile dietei de slăbire:

1) insuficienţa renală cronică decompensată;
2) insuficienţa hepatică avansată;
3) tuberculoza pulmonară evolutivă;
4) vîrsta avansată.

Consecinţele regimurilor hiperrestrictive:

- instabilitate ponderală (perioadele de slăbire excesivă alternînd cu compulsiuni hiperfagice grave);
- tulburări psihice, depresie;
- denutriţie → oboseală, tulburări de memorie, alterări ale fanerelor (unghii casabile, păr friabil cu tendinţă de a cădea).

Scanned with OKEN Scanner

ALIMENTE PERMISE	ALIMENTE INTERZISE
PROTEINE carne slabă (vacă, miel, pasăre) – rasol sau grătar peşte slab de rîu (ştiucă, şalău, lin) brînză de vaci, brînză slabă (telemea desărată), urdă, iaurt, lapte ecremat albuş de ou ciuperci	PROTEINE carne şi peşte – grase, conservate, afumate brînzeturi grase, sărate, topite leguminoase boabe
GLUCIDE legume şi fructe (limitat, în funcţie de conţinutul glucidic) zarzavaturi (ad libitum) pîine neagră sau intermediară (cantităţi reduse)	GLUCIDE (cantităţi mari) pîine, cartofi, paste făinoase fructe dulci sau uscate dulciuri concentrate, prăjituri, produse de patiserie
GRĂSIMI (cantităţi reduse) uleiuri vegetale, margarină, unt	GRĂSIMI frişcă, smîntînă, creme slănină, untură sosuri grase, rîntaş aluaturi cu unt (cozonac etc.) oleaginoase
LICHIDE zeamă de compot (îndulcit cu zaharină) sucuri de legume şi fructe (dacă nu sunt dulci)	LICHIDE îndulcite cu zahăr sau alcoolizate lapte integral
SARE – 5 g/zi	CONDIMENTE ardei iute, muştar, piper, hrean SARE > 5 g/zi

Tabelul 41.4

Regimul TCD (Time-Calorie Deplacement) utilizează, în funcţie de densitatea calorică şi timpul necesar ingerării, următoarea scală de alimente exprimată în calorii/uncie (1 uncie ≈ 30 g):

SLAB CALORICE VOLUM MARE LENT INGERABILE	← Deplasare spre stînga				BOGAT CALORICE VOLUM MIC RAPID INGERABILE
Vegetale	Fructe	Pîine-făinoase	Carne, peşte, brînză	Dulciuri	Grăsimi
10	15	50	75	150	175

Tabelul 41.5

Dieta utilizează pentru fiecare grup de alimente *tabele de echivalenţe dietetice*. Bolnavul primeşte o CARTĂ DE ECHIVALENŢĂ detaliată, necesară calculării rapide, în care sunt precizate cantitatea exactă (masa, volumul sau dimensiunea) a fiecărui aliment, atît a celor recomandate, cît şi a celor permise ocazional, precum şi numărul de echivalenţe recomandate; pentru stabilirea numărului de echivalenţe se folosesc tabele speciale.

1.2. Exerciţiile fizice

Au o contribuţie importantă în tratamentul eficient al obezităţii, în reducerea ponderală, dar mai ales în menţinerea greutăţii normale.

Ar fi necesare şedinţe de 20-30' × mn. 3/săptămînă cu un efort submaximal (cca 70%), individualizat, dar preferabil în grup (creşte aderenţa/complianţa), adaptat la posibilităţile fizice, progresiv ca intensitate şi durată (Hagan, 1988). Beneficiul general al efortului fizic este important (deşi balneologii l-ar putea contraindica); *atenţie* doar la complicaţiile cardiovasculare.

Beneficii:

- cheltuiala energetică (modestă – 300-400 kcal/h de mers);
- împiedică reducerea ponderală pe seama musculaturii;
- refacerea forţei fizice;
- menţinerea scăderii ponderale;
- efecte metabolice favorabile:
  - scăderea glicemiei
  - scăderea insulinemiei
  - scăderea trigliceridemiei
  - creşterea sensibilităţii tisulare la insulină.

Sporturi recomandabile: înot, alergări uşoare (sau doar plimbări), ciclism.

1.3. Modificarea comportamentului

Pare a fi cel mai eficient mijloc terapeutic deoarece dă rezultate pe termen lung, vizînd:

- identificarea factorilor comportamentali obezogeni;
- schimbarea modului de viaţă, cu reducerea sau chiar eliminarea condiţiilor care au generat creşterea în greutate;

Sunt utilizate tehnici de terapie individuală, de grup, terapie familială, în care rolul psihologului şi psihoterapeutului este extrem de important. Eficienţa creşte atunci cînd terapia comportamentală se aplică întregii familii.

Scanned with OKEN Scanner

PROGRAMUL DE TERAPIE COMPORTAMENTALĂ
(după Stunkard, 1985)

1. Autosupravegherea = conştientizarea pacientului privind propriul comportament alimentar (notează la fiecare masă alimentele, cantităţile consumate, ora, cu cine, cum s-a simţit).

2. Controlul stimulilor care precedă alimentaţia

Cumpărarea alimentelor:
- imediat după prînz;
- pe bază de listă concepută de acasă şi fără suplimentări ulterioare;
- evită alimentele care pot fi consumate direct;
- nu ia mai mulţi bani decît cei necesari listei.

Planificarea:
- prevederea limitării consumului;
- înlocuirea gustărilor cu exerciţii fizice;
- prînzuri la ore precise;
- neacceptarea alimentelor oferite de alţii.

Activitatea:
- alimentele să nu stea la vedere;
- toate alimentele vor fi depozitate în acelaşi loc;
- nu se lasă farfurii pline pe masă;
- folosirea de farfurii şi tacîmuri mai mici;
- persoanele integrate în program nu vor servi la masă;
- părăsirea mesei imediat după consum;
- nu se păstrează resturi (se aruncă).

Vacanţa şi petrecerile:
- se reduc băuturile alcoolice;
- planificarea în prealabil a cantităţii de alimente;
- luarea unei mici gustări înainte de petrecere;
- pregătirea din timp a unor argumente politicoase pentru a refuza eventual gazda (moldovenii în special sunt foarte insistenţi);

3. Controlul prizei alimentare
- aşezarea furculiţei pe masă după fiecare îmbucătură;
- masticaţie prelungită înainte de deglutiţie;
- prepararea unei porţii unice o dată;
- la sfîrşit să mai rămînă ceva în farfurie;
- pauză între felurile de mîncare;
- nu se fac alte lucruri în timpul mesei (citit, privit la televizor etc.).

4. Întărirea prizei alimentare
- solicitarea ajutorului familiei şi al prietenilor (încurajări, complimente şi recompense în locul insistenţei de a mai "servi");
- utilizarea rezultatelor autosupravegherii ca bază de recompensă – se prevăd recompense specifice pentru comportamente specifice (contract).

5. Restructurarea cognitivă – ajutarea pacienţilor cu răspunsuri la atitudinile lor negative, descurajante privind eficienţa tentativelor anterioare şi durata terapiei de reducere ponderală.

6. Educaţia nutriţională, dietetică şi culinară (vezi şi regulile de igienă alimentară) pentru o dietă fundamentată ştiinţific, nenocivă, adecvată ca necesităţi, echilibrată în principii, practică şi eficientă.

7. Antrenamentul fizic asociat.

2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Spre deosebire de dietă, tratamentul comportamental şi exerciţiile fizice, tratamentul medicamentos are un rol adjuvant, neobligatoriu.

2.1. Medicamentele de lest (produc senzaţie de saţietate prin distensia mecanică a stomacului)

° FIBRINA DE BOU (Gastrofibran) îşi creşte de cîteva ori volumul în stomac, realizînd un bol ce se îmbibă cu suc gastric; se administrează 4 cp odată, efectul durînd cca 4 ore, după care se poate repeta; tratamentul poate dura cca 2 luni.

2.2. Agenţii inhibanţi ai absorbţiei intestinale a substanţelor energogene

° METIL-CELULOZA = bulking agent (îşi creşte masa), favorizează tranzitul.

° ACARBOZA – inhibă glicozidazele.

° POLIESTER-SUCROZA (Olestra) = lipid sintetic + sucroză + acizi graşi cu 6-8 atomi de carbon – înlocuieşte lipidele în dietă, scăzînd astfel LDL-colesterolul şi trigliceridele; fiind neresorbabil, nu are efecte secundare notabile, dar utilizarea prelungită poate cauza hipovitaminoze (A, D, E, K).

2.3. Anorexigenele centrale

2.3.1. Amfetaminele

Mod de acţiune: inhibă centrul hipotalamic al apetitului cu preţul unei hiperexcitabilităţi nervoase (insomnie, euforie sau anxietate, psihoze) şi unui efect hipercatecolic (tahicardie) care impun asocierea de sedative; în plus, pot induce dependenţă, în unele ţări fiind interzise.

° AMFEPRONUM (Silutin) 25 mg × 3/zi, cu 30' înainte de masă.

Contraindicaţii:
- glaucom;
- feocromocitom;
- hipertiroidie.

2.3.2. Agenţii anorexigeni analogi ai amfetaminei

2.3.2.1. Excitanţi cerebrali: DIETILPROPIONĂ, MAZINDOL, PHENTERMINĂ.

2.3.2.2. Depresivele cerebrale serotoninergice

Medicaţia serotoninergică a cunoscut o mare vogă în anii '80-'90 datorită inducerii saţietăţii (în special pentru glucide) prin stimularea nucleilor hipotalamici. S-au folosit FENFLURAMINA şi în special dextroizomerul acesteia:

Scanned with OKEN Scanner

° **DEXFENFLURAMINA (Isomerida)** – determină o scădere ponderală notabilă (cca 3-8 kg în 12 săptămîni).

Deşi păreau a avea, pe lîngă eficienţă, şi o toleranţă clinică acceptabilă (fiind considerate drept medicaţie de linia I pentru o masă de peste 18 milioane de pacienţi în SUA), au fost retrase de pe piaţă în 1996 din cauza raportării unor cazuri de hipertensiune arterială pulmonară ireversibilă la sevraj, cu evoluţie spre insuficienţă cardiacă dreaptă fatală.

La persoane predispuse, HTAP ar surveni prin:

- vasoconstricţie asociată suprimării eliberării de NO sau/şi unei inactivări oxidative exagerate a acestuia dublată de blocarea canalelor ionice de K^+ şi a afluxului de Ca^{2+} în celulele musculare netede ale arteriolelor pulmonare;
- proliferare de tip monoclonal a celulelor endoteliale la nivel arteriolar precapilar, similară cu cea remarcată în HTAP primitivă (HTAP secundare se însoţesc de proliferări policlonale); se pot suprapune şi fenomene trombotice.

Alte efecte secundare:

- insuficienţe valvulare (fără semnificaţie clinică şi hemodinamică);
- neurotoxicitate (pînă la convulsii şi comă), dar numai în caz de supradozaj;
- sindrom depresiv la sevrajul brusc (în special la cei trataţi şi cu inhibitori MAO).

2.3.2.3. **Anorexigenele cu mecanism multiplu** (noradrenergic + serotoninergic: SIBUTRAMINA – are utilizare limitată de efectul hipertensiv şi tahicardizant.

2.3.2.4. **Adrenergicele hiperselective β3-agoniste** stimulează termogeneza în ţesutul adipos brun şi muşchi; par a fi cele mai eficiente şi mai bine tolerate (inclusiv cardiovascular), fiind încă în stadiul de experiment clinic.

2.4. Hormonii tiroidieni

Au fost încercaţi avînd în vedere efectul lor termogen. Determină scădere în greutate datorită stării de hipertiroidism pe care o induc (inclusiv efectele secundare cardiace!). Nu se mai recomandă ferm decît în hipotiroidiile organice (constatarea scăderii T_3 în cursul regimurilor de slăbire a reactivat însă folosirea lor, deşi favorizează pierderile proteice şi nu pe cele lipidice).

2.5. Inhibitorii lipazei intestinale

° **ORLISTAT (Xenical)** 1 cps (120 mg) intraprandial sau la mx. 1h postprandial (la masa principală dacă aceasta conţine grăsimi).

Mecanism: scăderea consecutivă a absorbţiei grăsimilor poate determina pierderi în greutate de 5-10% într-un an.

Indicaţii: supraponderali, în special cei cu DZ tip 2 (ar întîrzia şi progresia diabetului).

Efecte secundare: (rar) carenţe de vitamine liposolubile.

3. BARIERELE FIZICE

Reducerea ingestiei se poate încerca prin:

- balon intragastric – produce senzaţie de saţietate precoce, dar efectul este limitat la durata folosirii;
- centură abdominală restrictivă (*waist cord, abdominal belt*);
- fixare mandibulară (*jaw wiring*) – permite doar alimentaţia lichidă; nu se poate folosi decît pe termen scurt (mx. 1 an).

În toate cazurile succesul este temporar (limitat la durata utilizării).

4. PROCEDURILE CHIRURGICALE

4.1. Liposucţiunea – utilizabilă în formele localizate (ex.: regiunea trohanteriană – *culotte de cheval* – sau în regiunea internă a genunchilor, unde jeneză mecanic).

4.2. Lipectomia – are mai mult un efect estetic (scăderea ponderală este minoră); se foloseşte în special după cura de slăbire, îndepărtînd şi excesul cutanat ("şorţul") fesier, lombo-sacrat, brahial.

4.3. By-pass-ul gastric (Pories et al., 1982) constituie intervenţia chirurgicală de elecţie, eficientă şi cu complicaţii rare; cantităţile mai mari de alimente provoacă vărsătură; post-chirurgical pot apărea dificultăţi la alimentaţia cu carne (risc crescut de cancer gastric, iar calitatea vieţii poate să nu fie ameliorată).

4.4. Gastroplastia (Malverson & Printen, 1986 – Shearman & Baddeley, 1986) are eficacitate asemănătoare şi pare mult mai bine tolerată decît by-pass-ul intestinal.

Tehnică: gastroplastie verticală "în bandă", creînd un culoar gastric între esofag şi pilor, limitat printr-o linie de agrafe şi terminat printr-un inel rigid, paralel cu mica curbură (se poate efectua şi paralel cu marea curbură).

Indicaţii:

- obezitate morbidă;
- vîrstă peste 60 de ani;
- cardiopatii;
- boli psihice.

Complicaţii (25% din cazuri):

- dilatarea sau obstrucţia "buzunarului gastric";
- litiază veziculară sau renală, hernii, ulcer (cazuri în care reintervenţia este necesară în cca 10% din cazuri);
- malnutriţie (dificultăţi în alimentaţia cu solide, hipovitaminoze).

4.3. By-pass-ul jejuno-ileal

Principiu: induce malabsorbţie.

Tehnici:

- *operaţia Payne* – anastomoză termino-laterală 35 cm de jejun + 10 cm de ileon;
- *operaţia Scott* – anastomoză termino-terminală 30 cm de jejun + 15 cm de ileon.

Efecte:

- scăderea ingestei (scăderea apetitului consecutiv hiperpopulării bacteriene a zonei scurtcircuitate);
- malabsorbţie.

Complicaţii:

- diaree;
- hipovitaminoze: D_2 – osteomalacie, B_{12} +acid folic – anemie megaloblastică;
- litiază oxalică, hiperuricemie;
- deficienţe ionice (magneziu, calciu, potasiu).

Scanned with OKEN Scanner

42. DIABETUL ZAHARAT

DEFINIŢIE: boală metabolică cu evoluţie cronică, datorată fie carenţei absolute sau relative de insulină eficientă, fie rezistenţei la insulină, ceea ce determină în primul rînd perturbarea metabolismului glucidic, urmată de perturbarea metabolismului lipidic, protidic, hidromineral şi acidobazic.

IMPORTANŢĂ:

- cea mai frecventă boală metabolică, afectînd cca 5% din populaţia generală în ţările dezvoltate (însă peste 50% din cazuri rămîn nediagnosticate);
- 25% din cazurile noi de insuficienţă renală cronică terminală sunt imputabile diabetului;
- cca 50% din amputaţiile non-traumatice (20.000 de cazuri/an în SUA) au drept cauză diabetul;
- principala cauză de cecitate în ţările dezvoltate (≈ 5.000 de cazuri noi pe an în SUA).

RAPEL ETIOPATOGENIC

Datele etiopatogenice diferă pentru cele două forme majore de diabet (vezi clasificarea):

I. Etiopatogenia DZ tip 1 (insulinodependent)

Majoritatea cazurilor ar avea la bază un proces inflamator autoimun cu distrucţia selectivă a celulelor beta Langerhans, cu prezervarea celulelor alfa secretoare de glucagon şi gama secretoare de somatostatină. Acest proces ar surveni preferenţial la *indivizii predispuşi genetic* datorită prezenţei unor alele de hipersusceptibilitate (HLA-D_3/D_4, DQW_8) sau/şi absenţei unor alele de protecţie antidiabetică (DR_2, DR_5, DQB_1).

Factorii de mediu declanşatori ar putea fi de origine virală (v. urlian, al rubeolei, al hepatitei epidemice, Ebstein-Barr, Coxsackie, citomegalovirus) sau toxică (inclusiv alimentari); aceşti factori ar altera preferenţial proteinele structurale ale celulelor β, conferindu-le antigenitate (comportament non-self), cu producere consecutivă de *auto-anticorpi anti-insulari* şi cu apariţia unui *proces inflamator autoimun* (insulită), *celulele activate* (Ly, NK, mastocite, macrofage) generînd prin *citokine* apariţia de *ROL* care vor agresa secundar celulele β, determinînd *distrugerea ireversibilă* a acestora.

Dacă iniţial insulele Langerhans prezintă infiltrate inflamatorii de tip imun, după ani de evoluţie, celulele β vor dispărea cvasi-complet şi selectiv, fiind înlocuite de fibroză şi depuneri de amiloid.

II. Etiopatogenia DZ tip 2 (non-insulinodependent)

Caracterul heredo-familial al DZ tip 2 este demonstrabil în numeroase cazuri, agregarea familială explicîndu-se însă atît prin factori genetici, cît şi prin transmiterea unui mod de viaţă riscant, caracterizat prin obiceiuri alimentare nocive şi neglijarea activităţii fizice (sedentarism).

Ereditatea ar fi mai degrabă de tip *poligenic*, deşi a fost sugerată şi o transmitere de tip autosomal dominant. Defectele genetice ar fi responsabile de un anumit grad de insulinorezistenţă periferică datorită anomaliilor transportorilor glucozei şi defectelor enzimatice intracelulare cu impact asupra metabolismului intermediar. *Insulinorezistenţa periferică* ar determina *consum redus de glucoză la periferie*, cu *hiperglicemie consecutivă*, ceea ce ar provoca un *hiperinsulinism funcţional, reacţional* care ar putea induce episoade hipoglicemice cu creşterea consecutivă a aportului alimentar.

Instalarea hiperglicemiei persistente s-ar explica prin 2 fenomene:

a) **insulino-deficienţa** – hiperglicemia ar traduce iniţial o *insulino-deficienţă relativă* (valori ale insulinemiei à jeun crescute în comparaţie cu persoanele normale, dar totuşi prea mici pentru a contracara hiperglicemia căreia trebuie să-i facă faţă); suprasolicitarea îndelungată a celulelor beta ar fi urmată în timp de epuizare secretorie, deci de *insulino-deficienţă absolută*, veritabilă;

b) **hiposensibilizarea celulelor beta** – acestea vor tolera valori glicemice crescute (deci o deplasare a mecanismelor homeostazice - printr-o veritabilă resetare - spre niveluri glicemice mai ridicate).

Factorii declanşatori ar fi reprezentaţi de:

- *obiceiuri alimentare nocive* (de obicei dobîndite în mediul familial):
  - aport hipercaloric
  - exces de glucide concentrate (responsabile de picuri hiperglicemice care suprasolicită celulele β) şi deficit de fibre alimentare (cereale, legume – care previn picurile hiperglicemice postprandiale, cruţînd celulele β)
  - exces lipidic (care determină creşterea rezistenţei perife-

Scanned with OKEN Scanner

rice la insulină prin utilizare preferențială de acizi grași liberi în defavoarea glucozei a cărei ardere este inhibată = *efect Randle*);
- *sedentarismul* – scade sensibilitatea periferică la insulină și toleranța la glucoză (antrenamentul fizic are efect invers);
- *stresul* – prin hipersecreția hormonilor hiperglicemianți: catecolamine, cortizol, STH, glucagon;
- *factori chimici*:
  - alimentari: alcool, coloranți, conservanți, stabilizatori
  - medicamentoși: hormoni (corticoizi, contraceptive etc.), diuretice tiazidice, antidepresive triciclice
  - toxici industriali sau de uz gospodăresc (ex.: pesticide).

CLASIFICARE ETIOLOGICĂ

I. DIABET ZAHARAT TIP 1 (deficit absolut de insulină prin distrucția celulelor beta)
A. Imuno-mediat
B. Idiopatic

II. DIABET ZAHARAT TIP 2 (variind de la insulinorezistență preponderentă cu deficit relativ de insulină la deficit predominant secretor asociat cu insulinorezistență)

III. ALTE TIPURI SPECIFICE
A. Defecte genetice de funcționare a celulelor beta
B. Defecte genetice ale acțiunii insulinei
C. Boli ale pancreasului endocrin
D. Endocrinopatii
E. Diabet zaharat indus de toxice sau medicamente
F. Diabet zaharat indus de infecții
G. Alte forme imun-mediate
- sindrom stiff-man
- Ac ai receptorilor insulinei

H. Alte sindroame genetice asociate cu diabet zaharat

IV. DIABET ZAHARAT GESTAȚIONAL

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Rolul insulinei în organism

- favorizează pătrunderea transmembranară a glucozei în celule;
- asigură metabolizarea glucozei, intervenind în:
  - fosforilarea acesteia prin activarea hexokinazei
  - formarea de fructozo-1-6-difosfat prin activarea fosfofructozokinazei;
- inhibă neoglucogeneza, deci scade catabolismul proteic și lipidic și implicit cetogeneza (proteinoliza ar elibera aminoacizi glucoformatori: glicocol, alanină, serină, cisteină, acid aspartic, acid glutamic, ornitină, prolină, hidroxiprolină, treonină, valină, arginină care, prin dezaminare, trec în cetoacizi; lipoliza conduce la formarea de cetoacizi prin beta-oxidarea acizilor grași liberi);
- inhibă glicogenoliza (prin inhibarea fosforilazei), stimulînd glicogenosinteza (prin stimularea glicogen-sintetazei).

Efectele deficitului de insulină

Deficitul de insulină poate fi absolut – carență – sau relativ – exces de activitate a hormonilor hiperglicemianți, avînd drept consecință utilizarea periferică insuficientă a insulinei, cu dublu efect: hiperglicemiant și de "foame celulară".

Deficitul energetic celular va determina activarea surselor de glucoză ale organismului:
- stimularea glicogenolizei → accentuarea hiperglicemiei;
- proteinoliză (cu eliberare de aminoacizi cetogeni) și lipoliză (cu creșterea acizilor grași liberi) → cetogeneză.

Hiperglicemia produsă prin utilizare insuficientă sau prin catabolism exagerat are ca efect o diureză osmotică exagerată (poliurie + glucozurie), cu pierderi excesive de apă (deshidratare extracelulară), electroliți (K^+, Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}) și baze tampon, la aceste pierderi contribuind de asemenea vărsăturile, diareea, transpirația excesivă (în caz de febră se pierd cca 350 ml de apă la fiecare grad suplimentar), polipnee acidotică (≈ 150 ml/h).

Hipercetonemia (> 5 mEq/l → 15-20 mEq/l, N < 1 mEq/l) este consecința:
- hiperproducției (cetogeneză consecutivă proteinolizei și lipolizei);
- utilizării insuficiente la periferie.

Deshidratarea excesivă, produsă consecutiv poliuriei și pierderilor asociate (digestive, respiratorii etc.), conduce la hTA:
- hipoirigare renală → insuficiență renală funcțională;
- hipoirigare periferică → hipoxie tisulară → scade utilizarea periferică a glucozei → hiperlactacidemie → pH scăzut;
- hipoirigare cerebrală care asociază hipoxia și "foamea" energetică ⇒ COMA.

Acidoza este consecutivă 1) hiperproducției de cetoacizi (1/3 acid acetil-acetic + 2/3 acid beta-hidroxibutiric) și acid lactic, accentuînd tulburările hidroelectrolitice (ieșirea din celulă a K^+ la schimb cu Na^+ și H^+) și determinînd dispnee Küssmaul și astenie musculară (prin hipokaliciție) și 2) pierderilor de baze-tampon consecutiv poliuriei.

Dezechilibrarea diabetului declanșează triada poliurie + polidipsie + polifagie la care se adaugă scăderea ponderală (prin proteinoliză și lipoliză); decompensarea diabetului asociază semne de dezechilibru hidro-electrolitic (deshidratarea accentuînd pierderea în greutate) și acido-bazic (acidoză metabolică necompensată).

Mecanismele declanșării complicațiilor degenerative

Hiperglicemia cronică este factorul patogenic cheie al mecanismelor implicate, gravitatea leziunilor fiind proporțională cu gradul și durata hiperglicemiei:
- ❖ glicozilarea proteinelor;
- ❖ activarea căii poliol;
- ❖ stresul oxidativ al ROL;
- ❖ alterările hemorheologice;
- ❖ alterările dislipidemice.

I. Glicozilarea proteinelor

- *glicozilarea neenzimatică a proteinelor* se face proporțional cu amploarea și durata hiperglicemiei, cu formarea unei cetoamine stabile – fructozamina; albuminele glicozilate trec ușor membrana bazală endotelială spre spațiul extracelular și spre lumenul nefronului (albuminurie); glicozilarea lipoproteinelor ar favoriza atît alterări dislipidemice (LDL↑,

Scanned with OKEN Scanner

HDL↓), cît şi infiltratul inflamator implicat în aterogeneză;
- *glicozilarea enzimatică a proteinelor structurale*, în special a proteoglicanilor (lanţuri polizaharidice ataşate de un lanţ peptidic), duce la îngroşarea membranei bazale a capilarelor (microangiopatie), cu tulburări de permeabilitate, şi la creşterea sintezei de colagen (explicînd unele tulburări trofice); scăderea încărcării electronegative a proteinelor determină alterări ale permeabilităţii endoteliale şi stimularea adezivităţii plachetare şi a coagulabilităţii, iniţiind procese angiopatice.

II. Activarea căii poliol, care în mod normal metabolizează doar 5% din glucoză (cu ajutorul aldozo-reductazei şi al sorbitol-dehidrogenazei şi în prezenţa sistemului NADPH-NADH), cu producere excesivă de sorbitol şi fructoză, va conduce la scăderea mioinozitolului intracelular, cu alterarea potenţialului redox, implicînd:
- la nivel nervos → scăderea vitezei de conducere, demielinizare şi distrucţii axonice;
- la nivel renal → ar favoriza albuminuria;
- la nivel ocular → cataboliţii intermediari ai acestei căi ar favoriza cataracta şi retinopatia.

III. Creşterea radicalilor oxigenaţi liberi prin autooxidarea glucozei (care vor altera atît acizii nucleici cît şi lipoproteinele circulante şi pe cele de membrană).

IV. Modificările lipoproteice vor conduce la hipertrigliceridemie, hiper-VLDL/LDL şi hipo-HDL, cu consecinţe aterogenice.

V. Modificările rheologice sunt legate de scăderea deformabilităţii eritrocitare consecutiv glicozilării proteinelor (inclusiv a hemoglobinei).

VI. Modificarea coagulabilităţii:
- creşterea agregabilităţii şi adezivităţii plachetare, $TxA_2\uparrow$;
- sinteză crescută de factori I, VII, VIII, X;
- scăderea factorilor antitrombotici şi fibrinolitici.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA EXISTENŢEI DIABETULUI

Actualmente se consideră că există trei căi pentru afirmarea diagnosticului de diabet zaharat:
1) decelare ocazională a unei valori a glicemiei peste 200 mg/dl (11,1 mmol/l) asociată cu poliurie, polidipsie şi pierdere inexplicabilă în greutate;
2) glicemie à jeun peste 126 mg/dl (7,0 mmol/l), ultimul prînz fiind luat cu peste 8h înainte;
3) glicemie peste 200 mg/dl la 2h post-ingesta a 75 g de glucoză (TOTG).

Oricare dintre aceste căi este suficientă, dar diabetul se afirmă doar dacă este confirmat prin **încă o determinare în altă zi** (conform *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, 1997).

Gradul de dificultate a afirmării diagnosticului depinde de tipul diabetului şi de forma clinică a acestuia.

1.1. Forma clasică (avansată)

1.1.1. Prezumţia diagnostică (clinică)
- **poliurie** 3000-5000 ml/zi, urină hipocromă dar cu densitate crescută (1030-1040); se asociază cu polakiurie şi nicturie, eventual enurezis la copii şi incontinenţă la vîrstnici (mai uşor sesizabile decît poliuria);
- **polidipsie** (inclusiv nocturnă, pacientul sesizînd uneori mai curînd senzaţia de gură uscată şi disfagie);
- **polifagie** – uneori mai greu sesizabilă şi în contradicţie cu **scăderea în greutate** (consecutivă denutriţiei azotate prin proteinoliză, lipolizei şi deshidratării).

1.1.2. Confirmarea diagnosticului (biochimică)
- hiperglicemie à jeun ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) în sîngele venos;
- glicemie postprandială ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) în sîngele venos;
- glucozurie dozabilă (poate ajunge pînă la 300-400 g/zi!) – survine la depăşirea pragului renal de eliminare de 180 mg/dl (coborîrea acestui prag în diabetul renal poate duce la erori de interpretare, glucozuria apărînd în acest caz şi în condiţii de glicemie normală);
- creşterea densităţii urinare (unica poliurie cu densitate urinară crescută!), glucozuria dezinformînd asupra capacităţii reale de concentrare a rinichiului (pentru a afla densitatea reală, se scade cîte 1 unitate de densitate pentru fiecare 3 g de glucozurie la litru; amintim că, şi în caz de proteinurie, este necesară corecţia densităţii, scăzînd cîte 1 unitate de densitate pentru fiecare 2,5 g de proteinurie).

1.2. Forma cu debut prin decompensare acido-cetozică inaugurală, adesea cu desfăşurare accelerată, dramatică, cu comă survenită pe fond de sănătate aparentă (dar anamneza ulterioară relevă întotdeauna simptome neglijate).

1.3. Formele atipice (de fapt complicaţii în majoritatea lor):
- obezitatea (80% din cazurile de DZ), mai ales cea care slăbeşte rapid;
- astenia fizică şi psihică;
- neuropatiile periferice de tip senzitiv şi ulcerul plantar indolor;
- eczeme, piodermită, furunculoză;
- balanită, prurit vulvar, vaginite;
- impotenţă sexuală la bărbaţi, frigiditate la femei;
- tulburări menstruale;
- pioree alveolară, căderea dinţilor, carii multiple;
- cataractă precoce (sub 50 de ani), retinopatie, vicii de refracţie;
- cicatrizare dificilă a plăgilor;
- ateroscleroză precoce (coronariană, cerebrală sau periferică).

Scanned with OKEN Scanner

1.4. Formele asimptomatice (descoperite întîmplător).

N.B. Confirmarea diagnosticului în ultimele două forme enumerate necesită, în caz de dubiu, efectuarea *TESTULUI ORAL DE TOLERANȚĂ LA GLUCOZĂ (TOTG)*, după un post glucidic de min. 8h, constînd în administrarea, după prelevarea prealabilă de sînge pentru determinarea glicemiei à jeun, de 75 g de glucoză per os, după care se repetă recoltarea de sînge venos pentru glicemie la 2h. În *Tabelul 42.1.* este prezentată interpretarea rezultatelor conform OMS (metoda enzimatică):

	GLICEMIA: mg/dl (mmol/l)			
	Sînge total		Plasmă	
	venos	capilar	venos	capilar
Diabet zaharat				
• à jeun	≥ 120 (6,7)	≥ 120 (6,7)	≥ 140 (7,8)	≥ 140 (7,8)
• la 2h	≥ 180 (10)	≥ 200 (11,1)	≥ 200 (11,1)	≥ 220 (12,2)
Toler. scăzută				
• à jeun	< 120 (6,7)	< 120 (6,7)	< 140 (7,8)	< 140 (7,8)
• la 2h	120-180 (6,7-10)	140-200 (7,8-11,1)	140-200 (7,8-11,1)	160-220 (8,9-12,2)

Tabelul 42.1
Valorile diagnostice ale glicemiei la TOTG (OMS, 1985)

N.B. Testul se efectuează în caz de glicemie à jeun = 110-130 mg/dl.

2. DIAGNOSTICUL TIPULUI DE DIABET

2.1. Tipul 1 (insulino-dependent) corespunde tipului juvenil (diabetul slab) din clasificările mai vechi.

Debut: de obicei la vîrstă tînără, sub 30 de ani (de aceea era denumit și diabet juvenil).

Prevalență: cca 0,5%.

Clinic:
- TRIADA: poliurie + polidipsie + polifagie;
- inapetență (la decompensare);
- astenie, scădere în greutate;
- tendință la acido-cetoză.

Genetic:
- asociat cu grupele HLA (DR-3 și DR-4);
- concordanță la gemeni = 40-50%.

Imunologic:
- prezența de Ac anti-insulari circulanți în peste 50% din cazuri;
- predispoziție la boli autoimune asociate.

Terapeutic: insulinodependență.

2.2. Tipul 2 (insulino-independent) corespunde diabetului de maturitate (diabetul gras) din clasificările mai vechi

Debut: de obicei la vîrsta adultă (după 40 de ani).

Prevalență: cca 4,5%.

Clinic:
- adesea hiperponderal (80% dintre pacienți);
- tendință accentuată la complicații angiopatice;
- decompensează rar.

Genetic:
- nu este asociat cu grupe HLA;
- ar fi o mutație genică ce afectează sinteza insulinei;
- concordanță la gemeni = 95-100%;
- transmitere dominant autosomală.

Imunologic: Ac circulanți anti-insulari sunt rareori prezenți (sub 10%).

Terapeutic: insulina este rareori (și numai temporar) necesară.

N.B. Subclasificarea acestui tip în forme cu obezitate și forme fără obezitate este utilă terapeutic, biguanidele fiind recomandabile în special la obezi, iar sulfamidele antidiabetice la normoponderali.

2.3. Toleranța scăzută la glucoză, denumită inițial "diabet chimic", desemnează cazurile cu valori ale glicemiei à jeun < 120 mg/dl (< 6,7 mmol/l) în sîngele venos, care la TOTG la 2h prezintă valori crescute – 120-180 mg/dl (6,7-10 mmol/l) în sîngele venos, respectiv 140-200 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l) în sîngele capilar. O parte dintre aceste persoane vor dezvolta ulterior DZ (de obicei non-insulinodependent), cu o incidență de 1-5%/an.

2.4. Diabetul gestațional – intoleranță la glucoză depistată în cursul sarcinii (uneori preexistentă), cu risc crescut de macrosomie fetală, mortalitate neonatală, accidente obstetricale și care impune dietă, supraveghere ± insulinoterapie (medicația orală este contraindicată); poate fie persista postpartum ca diabet zaharat tip 1, tip 2 sau toleranță scăzută la glucoză, fie poate retroceda, impunînd TOTG la 6-8 săptămîni postpartum, cu control anual și măsuri de profilaxie dacă valorile normale persistă.

2.5. Diabetul instabil – alternanță imprevizibilă de picuri hiperglicemice (eventual cu acidocetoză) și hipoglicemice survenite la mică distanță consecutiv abaterilor dietetice, factorilor de rezistență la insulină (infecții, stres, instabilitate hormonală, alcoolism), eforturilor excesive sau repartiției inadecvate a dozelor de insulină; stabilirea profilului glicemic zilnic (6 probe/zi la 2h postprandial) poate fi utilă, deși chiar în condiții de supraveghere spitalicească variații minime ale dozelor pot avea efecte exagerate.

N.B. Termenul de ***diabet insulino-necesitant*** desemnează pacienții diagnosticați inițial cu DZ tip 2 care fac un dezechilibru glicemic prelungit (> 200 mg/dl, fără acidocetoză) în ciuda unei diete corecte și a unei medicații antidiabetice orale maximale, necesitînd administrare de insulină. În general, cca 15% dintre pacienții cu DZ tip 2 virează în timp spre insulino-necesitanță.

3. DIAGNOSTICUL FUNCȚIONAL

3.1. Diabetul echilibrat se afirmă atunci cînd, prin dietă ± tratament medicamentos se menține absența glucozuriei și glicemia < 140 mg/dl (< 180 mg/dl postprandial);

Scanned with OKEN Scanner

pragul acceptabilității à jeun a fost recent coborît la 126 mg/dl (valoare peste care se pare că ar începe să apară complicațiile).

3.2. Diabetul dezechilibrat (atestat prin glucozurie + glicemie à jeun > 140 mg/dl) poate fi:

3.2.1. Diabet dezechilibrat compensat (fără semne clinice și biologice de acidocetoză)

3.2.2. Diabet dezechilibrat și decompensat caracterizat prin apariția tabloului clinic și biologic de acidocetoză:

Clinic:

- inițial:
  - astenie fizică și psihică marcată
  - sete
  - poliurie
  - inapetență (înlocuind polifagia);
- ulterior:
  - epigastralgii, greață, vărsături
  - halenă acetonică
  - dispnee Küssmaul
  - torpoare
  - oligurie (înlocuind poliuria!)
  - semne de deshidratare globală
  - hTA + tahicardie
  - hipotonia globilor oculari
  - hipotonia musculaturii
  - tegumente și mucoase uscate + pliu cutanat persistent.

Biologic:

- în sînge:
  - pH scăzut + RA redusă
  - Ht crescut (hemoconcentrație)
  - VEM redus (deshidratare celulară)
  - Na^+ scăzut, K^+ crescut
  - uree crescută
  - hiperglicemie
  - cetonemie;
- în urină: cetonurie.

4. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

4.1. Diabetul primar (esențial)

- apariție spontană;
- transmitere ereditară;
- evoluție clinică fie de tip 1, fie de tip 2.

4.2. Diabetul secundar pancreatic – apare în afecțiuni pancreatice:

- inflamatorii (cu v. urlian sau cu v. hepatitei epidemice);
- hemocromatoză;
- postpancreatectomie;
- neoplasm.

4.3. Diabetul secundar extrapancreatic

- endocrin (acromegalie, b. Cushing, b. Basedow, feocromocitom);
- iatrogen (tiazidice, cortizonice, anticoncepționale);
- toxic (Alloxan).

5. DIAGNOSTICUL COMPLICAȚIILOR

A. Acute	B. Cronice (degenerative)
1. Metabolice: • coma acidocetozică; • coma hiperosmolară; • coma hiperlactacidemică; • coma hipoglicemică. 2. Infecțioase: • bacteriene; • micotice.	• retinopatia; • glomeruloscleroza; • arteriopatia; • neuropatia; • cardiopatia; • parodontopatia; • osteoartropatia; • cataracta; • neuropatiile; • necrobioza lipoidică.

Tabelul 42.2
Clasificarea complicațiilor DZ

5.1. Complicațiile metabolice

5.1.1. Coma acido-cetozică

Teren: diabetic cunoscut sau necunoscut.

Circumstanțe:

- creșterea necesarului de insulină
  - infecții acute
  - intervenții chirurgicale
  - traumatisme
  - sarcină
  - stres
  - inaniție;
- erori terapeutice
  - insulină în doză insuficientă
  - administrarea insulinei în zonă lipoatrofică
  - oprirea intempestivă a insulinei.

Clinic:

- instalare progresivă (vezi tabloul decompensării);
- comă calmă, fără agitație;
- ROT abolite;
- semne de deshidratare globală;
- hipotonia musculaturii scheletice + atonie gastrică și intestinală (pareză).

Biologic:

- hiperglicemie > 6 g/l;
- RA < 15 mEq/l;
- cetonurie;
- hiponatremie < 120 mEq/l;
- hiperpotasiemie > 7 mEq/l;
- pH urinar = 4,3-4,5.

5.1.2. Coma hiperlactacidemică

Incidență: rară.

Mod de instalare: rapid.

Scanned with OKEN Scanner

Circumstanţe:
- hipoxie severă (IMA, infecţii acute, colaps);
- supradozaj de fenil-etil-biguanide.

Clinic:
- sindrom de deshidratare extracelulară;
- respiraţie acidotică Küssmaul;
- absenţa halenei acetonice.

Biologic:
- acidoză sanguină (scad pH-ul şi RA);
- absenţa cetonuriei!
- hiperlactacidemie > 2 mEq/l;
- hiperpiruvicemie > 0,12 mEq/l;
- hiperglicemie şi glucozurie modeste!

Probă terapeutică: aportul de glucoză este ineficient!

5.1.3. Coma hiperosmolară

Incidenţă: rară (10% din comele diabeticului).

Mortalitate: mare (> 50%).

Mod de instalare: lent (ca şi coma acido-cetozică).

Circumstanţe:
- hiperglicemiante:
  - pancreatite acute
  - stres
  - corticoterapie
  - tiazidice;
- deshidratante:
  - arsuri întinse
  - hemoragii
  - vărsături, diaree
  - exces de diuretice
  - exces de soluţii hipertone.

Clinic:
- sindrom de deshidratare intensă + hTA;
- absenţa dispneei acidotice Küssmaul;
- absenţa halenei acetonice.

Biologic:
- hiperosmolaritate > 320 mOsm/l (N = 310 mOsm/l);
- hiperglicemie enormă (7-15 g/l!);
- glucozurie masivă (fără cetonurie!);
- RA şi pH normale!
- cresc Ht, proteinemia şi natremia (hemoconcentraţie).

5.1.4. Coma hipoglicemică

Incidenţă: frecventă.

Instalare: rapidă, dar precedată de prodroame (hipercatecolice):
- astenie marcată;
- foame imperioasă;
- transpiraţii profuze;
- frisoane, hipotermie;
- cefalee, tulburări psihice (anxietate, lipsă de concentrare, tulburări de comportament, agresivitate, delir).

Circumstanţe:
- aport alimentar insuficient;
- supradozaj insulinic (mai rar sulfamidic);
- efort fizic intens şi prelungit;
- accelerarea resorbţiei insulinei (injectare într-o zonă supusă efortului muscular intens sau baie caldă după injecţie);
- abuz alcoolic.

Clinic:
- hipertonie musculară;
- hiperkinezie musculară (contracturi, convulsii);
- hiperreflectivitate osteo-tendinoasă + semnul Babinski prezent bilateral;
- HTA;
- hipersudoraţie (tegumente şi mucoase umede!);
- tahicardie + tahipnee Cheyne-Stokes.

Biologic:
- hipoglicemie < 50 mg/l (2,5 mmol/l)!
- RA şi pH normale.

N.B. Prezenţa cetonuriei şi glucozuriei nu infirmă diagnosticul de comă hipoglicemică (pot fi preexistente)!

Probă terapeutică: administrarea glucozei are efect salutar rapid (se va efectua imediat după recoltarea glicemiei, fără a aştepta rezultatele!).

5.2. Complicaţiile infecţioase

Sunt favorizate de hiperglicistie şi de scăderea puterii fagocitare a leucocitelor.

5.2.1. Infecţiile cutanate şi mucoase
- foliculită recidivantă;
- furunculoză, piodermită, flegmoane;
- vulvo-vaginită, balano-prostatită;
- micoze interdigitale.

5.2.2. Infecţiile pulmonare
- pneumonii şi bronhopneumonii rezistente la antibiotice şi cu tendinţă la abcedare;
- TBC.

5.2.3. Infecţiile pielo-caliceale, renale şi pararenale

(incidenţă dublă faţă de non-diabetici) – favorizate şi de hipotonia căilor urinare (stază):
- pielonefrită;
- necroza papilelor renale;
- abces renal;
- flegmon perirenal.

N.B. Asocierea nefropatiei glomerulare cu pielonefrita = *sdr. Marble-Root.*

5.2.4. Infecţiile buco-dentare
- gingivite, pioree alveolară;
- carii, edentaţie.

5.3. Complicaţiile degenerative

5.3.1. Angiopatia diabetică

Interesează toate sectoarele circulaţiei (arterial, capilar şi venos), afectînd toate componentele peretelui vascular (dar inegal, variind de la caz la caz).

Afectarea microangiopatică (vase cu calibru sub 10μ) constituie leziunea de bază a multor complicaţii de-

Scanned with OKEN Scanner

generative. Histologic, se caracterizează prin îngroşarea membranei bazale capilare (consecutiv depunerii de glicoproteine) + alterări ale endoteliului vascular; dacă diabetul este bine echilibrat, aceste leziuni sunt iniţial reversibile.

5.3.1.1. Macroangiopatia diabetică

Importanţă: responsabilă de deces la 70-80% din diabetici (doar la 50% din cazuri în populaţia generală).

Factori patogenici ai arteriosclerozei precoce în DZ:
- tulburările metabolismului lipidic + obezitatea;
- microangiopatia (leziuni ale vasa vasorum);
- hiperinsulinismul (iatrogen sau reactiv la hiperglicemie) care determină hipertrigliceridemie, hipofibrinoliză şi proliferarea celulelor musculare parietale.

Localizări predilecte:
- ◊ *cerebrale*, în special ramolismente cerebrale trombotice, riscul de AVC la diabetici fiind dublu faţă de non-diabetici (după Honolulu Heart Program); coma este adesea mixtă (acidocetozică + AVC);
- ◊ *coronariene:* cardiopatie ischemică (incidenţă de 2,5 ori mai mare decît la non-diabetici, cu debut mai precoce cu cca 10 ani şi mortalitate de 2,5 ori mai mare) manifestată prin angor sau IMA (acesta din urmă adesea indolor datorită neuropatiei senzitive!);
- ◊ *arteriopatia periferică a membrelor inferioare*, avînd ca particularităţi afectarea predilectă a arterelor de calibru mediu (popliteea) şi tendinţa crescută la gangrenă umedă (hiperglicistia favorizînd suprainfecţia).

5.3.1.2. Cardiomiopatia diabetică

Este un concept nou care se referă la o afectare miocardică primitivă din cauza acumulării de glicoproteine (mucopolizaharide PAS-pozitive) şi proliferării interstiţiale de colagen (cu fibroză şi degenerare miocardică), la care se asociază o afectare microangiopatică a microcirculaţiei coronariene, cu microanevrisme.

Diagnosticul se face prin excludere, pe baza următoarelor elemente:
- insuficienţă cardiacă iniţial stîngă, apoi globală;
- absenţa leziunilor valvulare sau malformative;
- ergometric: diminuarea capacităţii de efort;
- fonomecanocardiografic: alterarea ITS şi a FEj;
- echografic: alterarea complianţei cardiace precedă alterarea contractilităţii;
- coronarografic: normal!

5.3.1.3. Nefropatia diabetică

Afectarea microangiopatică a rinichiului constituie cauza principală de deces în DZ tip 1, ca şi la persoanele sub 40 de ani cu DZ tip 2.

Semnul cel mai precoce este microalbuminuria (30-200 µg/min, respectiv 30-300 mg/24h), ulterior survenind macroalbuminuria (300-500 mg/24h), ambele fiind detectabile prin metode speciale (radioimunologică, ELISA etc.) sau prin test semicantitativ cu bandelete; doar valorile mai mari de 500 mg/24h (*proteinuria clinică*) sunt detectabile prin metodele clasice.

Microalbuminuria apare la 5-7 ani de evoluţie a bolii, macroalbuminuria după o perioadă dublă, iar IRC după o perioadă triplă (15-25 de ani); clearance-ul creatininei ar scădea cu 1 ml/min în fiecare lună de evoluţie. Procesul este accelerat în cazurile dezechilibrate.

Histologic, PBR relevă apariţia succesivă de alterări:
- îngroşarea MBG (prin depunere de glicoproteine PAS-pozitive) + expansiune mesangială consecutivă, producîndu-se creşterea presiunii intracapilare şi alterarea permeabilităţii MBG (consecinţe: albuminurie, HTA, scăderea FG);
- leziuni fibrotice nodulare (mase sferice formate prin depuneri glicoproteice + fibrozarea exsudatelor proteice transcapilare) = aspectul descris de Kimmelstiel-Wilson;
- leziuni de fibroză glomerulară difuză cu hialinizare (scleroză glomerulară).

Clinic – 5 stadii (Mogensen, 1988):

I. *Hipertrofie renală* (echografic) + *hiperfuncţie* (FG > 150 ml/min), dar PBR normală, clinic asimptomatic, iar terapeutic total reversibil.

II. *Hipertrofie + hiperfuncţie*, dar PBR cu modificări incipiente (îngroşarea MBG, expansiune mesangială), clinic normal, eventual microalbuminurie la suprasolicitări (efort excesiv, dietă hiperproteică, dezechilibru metabolic major), reversibilitate terapeutică potenţială.

III. *Nefropatie incipientă*
PBR – modificări marcate: îngroşarea MBG, expansiune mesangială, obstrucţii glomerulare incipiente.
Clinic – microalbuminurie (30-200 µg/min) progresivă (creşte cu 20%/an), HTA de graniţă (140-160/90-95 mm Hg, creşte cu 3 mm Hg/an), FG < N.
Terapeutic – reversibilitate parţială a microalbuminuriei şi întîrzierea evoluţiei spre IRC.

IV. *Nefropatie patentă*
PBR – alterări marcate, eventual noduli Kimmelstiel-Wilson.
Clinic – albuminurie (> 500 mg/24h) progresivă, eventual edeme nefrotice, HTA (netratată, creşte cu 5 mm Hg/an), FG scade progresiv (cu cca 1 ml/min/lună), retenţie azotată fixă (uree sanguină = 70-100 mg/dl), apoi progresivă.
Terapeutic – echilibrarea DZ + antihipertensive (frînează evoluţia, fără a o stopa).

V. *Nefropatie cu IRC terminală*
Anatomopatologic – rinichi mic, sclerozat difuz.
Clinic – albuminurie cu tendinţă la scădere prin reducerea progresivă a numărului nefronilor funcţionali datorită obliterării glomerulare (glucozuria poate scădea prin acelaşi mecanism!), TA↑, uree urinară < 10 g/24h, FG < 10 ml.
Terapeutic – ineficient, evoluţie fatală în cîteva luni.

5.3.1.4. Retinopatia diabetică

Constituie principala cauză de cecitate sub vîrsta de 60 de ani, în special în DZ tip 1. Incidenţa creşte de la 15-30% (la pacienţii diagnosticaţi de peste 5 ani) la 80-90% (la cei diagnosticaţi de peste 30 de ani).

Evoluţie în 3 stadii:

I. *Retinopatie simplă* (background):
- dilataţii venoase;

Scanned with OKEN Scanner

- microanevrisme;
- microhemoragii punctiforme;
- exsudate dure (depozite proteice).

II. Retinopatie preproliferativă: idem +
- exsudate moi, vătuite;
- obliterări şi dilatări capilare.

III. Retinopatie proliferativă: idem (modificări mai intense, de vîrste diferite) +
- vase de neoformaţie (fragile, cu tendinţă de a se rupe);
- cicatrici posthemoragice (retinită proliferativă) cu fenomene de tracţiune care alterează structura;
- hemoragii intraretiniene şi intravitroase;
- dezlipire de retină.

Diagnostic:
1. fundul de ochi – evidenţiază doar leziunile avansate;
2. fluorometria vitroasă;
3. electroretinograma;
4. angiografia cu fluoresceină (metoda de referinţă) – permite localizarea şi cuantificarea leziunilor incipiente, precum şi tratamentul precoce al acestora (prin fotocoagulare laser).

5.3.1.5. Neuropatia diabetică somatică

Patogenic, au fost incriminate atît leziunile microangiopatice (vasa nervorum), cît şi tulburările metabolice (glicozilarea enzimatică a proteinelor structurale şi funcţionale, formarea de glicoproteine anormale, excesul căii poliol, stresul oxidativ consecutiv autooxidării glucozei şi oxidării AGL) consecutiv cărora se produc demielinizări (neuropatie hipoalgică), regenerări anarhice ale mielinei (neuropatie hiperalgică), scăderea densităţii fibrelor subţiri amielinice şi alterări ale tecii Schwann.

Investigaţiile electrofiziologice (viteza conducerii nervoase, pragul sensibilităţii termice sau al electropercepţiei etc.) pot depista alterările precoce.

Clinic, poate evolua cu acuze senzitive şi motorii:
- hiperestezie cutanată, parestezii;
- hiposensibilitate tactilă, termică (hiposensibilitate la rece) şi dureroasă;
- dureri la compresiunea maselor musculare;
- pareze şi atrofii musculare.

5.3.1.6. Neuropatia diabetică vegetativă

♦ **Neuropatia cardiacă**
- scăderea variaţiei automatismului cardiac (diferenţă inspir–expir < 15 bătăi/minut) mergînd pînă la absenţa acesteia (denervarea vegetativă a cordului);
- tahicardie nocturnă;
- tahicardie persistentă şi stabilă (prin anularea vagotoniei).

Metode diagnostice:
- absenţa bradicardizării la manevra Valsalva (prin care se testează tonusul parasimpatic);
- absenţa tahicardizării la ortostatism sau la efortul izometric al mîinilor (handgrip).

Consecinţe periculoase:
- absenţa efectului hipersimpaticotonic la hipoglicemia insulinică;
- absenţa durerii anginoase în IMA;
- tendinţa crescută la aritmii şi moarte subită;
- accidente anestezice prin deprimarea centrilor respiratori.

♦ **Neuropatia vasculară** – hTA ortostatică (scăderea TAs la 2-3' după trecerea în ortostatism cu peste 30 mm Hg).

♦ **Tulburările de dinamică sexuală**
- alterarea funcţiei erectile (prin afectarea parasimpaticotoniei);
- alterarea funcţiei ejaculatorii.

♦ **Neuropatia vezicală** (vezica neurologică)
- astenia jetului urinar;
- creşterea intervalului de timp dintre micţiuni;
- micţiune prin prea-plin, cu senzaţie de emisie incompletă;
- lipsa eficienţei contracţiei voluntare (necesită apăsare în hipogastru).

Metode diagnostice:
- cistografia micţională;
- echo: reziduu urinar peste 100 ml.

♦ **Neuropatia digestivă**
- gastropareză: hipotonie gastrică şi întîrziere a golirii stomacului ⇒ jenă postprandială ± greaţă şi vărsături;
- enteropatie diabetică manifestată prin diaree nocturnă (prin pierderea vagotonicităţii nocturne cu retenţie hidrică colică crescută).

5.3.2. Gangrena diabetică

Leziunile trofice ale piciorului (piciorul diabetic) care duc în evoluţie la amputaţie reprezintă consecinţa acţiunii a 3 factori:
- *neuropatia hipoalgică* ce permite tolerarea unor leziuni care avansează în absenţa avertizorului dureros, hipoxia tisulară consecutivă dispariţiei vasomotricităţii vegetative antrenînd tulburări trofice;
- *microangiopatia diabetică* ce alterează atît troficitatea vasculară (favorizînd macroangiopatia), cît şi pe cea nervoasă (favorizînd neuropatia);
- *suprainfecţia leziunilor cutanate* (favorizată de hiperglicistie).

Predominanţa mecanismului ischemic favorizează apariţia unor zone de necroză (în special la nivelul halucelui şi călcîiului) dureroase, reci, cu ROT păstrate, dar cu puls arterial absent.

Predominanţa mecanismului neuropat favorizează apariţia zonei de necroză (în special la nivelul zonelor de compresiune plantară = mal perforant plantar) nedureroasă, caldă, cu ROT abolite, puls arterial prezent, deformări artrozice şi atrofii musculare zonale asociate.

Mecanismele se pot intrica.

Suprainfecţia (declanşată de o leziune cu soluţie de continuitate) determină aspect de gangrenă umedă cu febră, stare generală alterată şi decompensare acidocetozică.

Scanned with OKEN Scanner

5.4. Alte complicaţii

- oculare:
  - cataractă precoce
  - vicii de refracţie, tulburări de acomodare
  - glaucom
  - blefarită, conjunctivită, celulită orbitară;
- osteoarticulare:
  - retracţia aponevrozei palmare
  - osteoartropatie
  - sindromul tunelului carpian
  - osteoporoză, osteoliză;
- hepatice:
  - steatoză (fără infiltrate PMN periportale ca în hepatita etanolică)
  - sdr. Mauriac (nanism, obezitate facio-tronculară de tip cortizonic, infantilism genital, hepatomegalie prin steatoză şi depuneri glicogenice hepatocitare) cînd diabetul debutează în copilărie;
- bucale:
  - paradontopatie
  - lichen plan
  - glosodinie;
- cutaneo-mucoase:
  - lipodistrofie (în zonele de injectare a insulinei)
  - rubeoză facială
  - prurit generalizat
  - micoze şi infecţii microbiene
  - erupţii buloase etc.;
- tulburări ale fertilităţii:
  - avort, naştere prematură
  - polihidramnios
  - gigantism fetal.

6. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

6.1. Alte poliurii-polidipsii

6.1.1. Diabetul insipid

- poliurie mai importantă (10-20 l/zi!);
- densitate urinară mică (1001-1002);
- glicemie şi TOTG normale;
- glucozurie absentă.

6.1.2. Diabetul renal

- glucozurie (prin deficit de T_{mx}.G la nivelul tubului renal proximal → scăderea pragului de eliminare a glucozei);
- glicemia à jeun şi profilul glicemic sunt normale;
- TOTG este normal sau plat.

6.1.3. Potomania

6.2. Alte meliturii: **lactozuria** (prezentă în trim. III de sarcină şi în perioada alăptării), **pentozuria**, **fructozuria**, **galactozuria**, ca şi **falsele glucozurii** (date de aminofenazonă, acid nalidixic, tetraciclină) se exclud prin TOTG = N, glicemie = N, precum şi utilizînd metoda enzimatică (cu glucoxidază) de dozare a glicemiei (strict specifică!).

6.3. Comele diabeticului – pun probleme de diagnostic diferenţial, în special la diabeticul necunoscut:

- comele prin AVC (ischemic, trombotic sau embolic);
- comele metabolice endogene (uremică, hepatică);
- comele prin intoxicaţii exogene (etanolică, barbiturică).

PROFILAXIE

1. PROFILAXIA PRIMARĂ (prevenirea apariţiei)

1.1. Profilaxia apariţiei DZ tip 1 se impune în special la persoanele predispuse genetic (AHC diabetice):

- prevenirea infecţiilor diabetogene (parotidită epidemică urliană, hepatită epidemică);
- evitarea corticoterapiei;
- evitarea stresului;
- evitarea consumului exagerat de glucide.

1.2. Profilaxia apariţiei DZ tip 2

- evitarea excesului alimentar caloric (prevenirea obezităţii) şi a consumului de dulciuri concentrate rafinate;
- evitarea stresului şi a sedentarismului.

2. PROFILAXIA SECUNDARĂ (prevenirea decompensării şi a complicaţiilor)

2.1. Profilaxia secundară a DZ tip 1

Fiind o boală nevindecabilă, DZ tip 1 necesită control metabolic cît mai corect. În plus, administrarea CICLOSPORINEI la diabeticii tineri, nou depistaţi cu DZ tip 1A, ar putea scădea necesarul de insulină prin creşterea secreţiei proprii (prin imunodepresie, patogenia fiind imunitară); 25% din cazurile astfel tratate ar intra în remisiune completă cu non-dependenţă de insulină!

2.2. Profilaxia secundară a DZ tip 2

Este esenţială depistarea precoce a diabetului, înaintea apariţiei complicaţiilor ireversibile, urmată de controlul metabolic riguros al cazurilor nou depistate; sunt necesare depistări active prin metode de screening, în primul rînd la populaţia cu risc crescut.

2.2.1. Depistarea activă

Trebuie făcută cel puţin la gravide, precum şi la persoanele asimptomatice dar cu risc înalt:

- AHC diabetice (rude de gradul I)
- obezitate (> 120% din G dezirabilă sau IMC > 27 kg/m²)
- vîrstă peste 45 de ani
- sedentarism
- femei diagnosticate anterior cu diabet gestaţional sau care au născut feţi cu greutate peste 4000 g
- HTA
- dislipoproteinemie (HDL-C < 35 mg/dl sau/şi triglice-

Scanned with OKEN Scanner

ride > 250 mg/dl)
- toleranță scăzută la glucoză sau valori crescute ale glicemiei postprandiale în istoric
- predispoziție etnică la diabet (hispanici, afroamericani, amerindieni, evrei)

prin dozarea glicemiei à jeun (după un post de mn. 8h); persoanele cu glicemie ≥ 110 mg/dl vor fi selectate pentru TOTG (de regulă cu 75 g de glucoză, cu dozarea glicemiei la 60' și 120').

2.2.2. Supravegherea evoluției DZ

Se realizează prin:

2.2.2.1. **Autosupraveghere** (bazată pe o bună informare și instruire a pacientului):
- clinică (necesită cunoașterea simptomelor dezechilibrării, decompensării și complicațiilor);
- biochimică (cu bandelete de dozare – a căror culoare virează în funcție de concentrația substanței cercetate – optim cu citire la un analizor personal, pentru a evita erorile de interpretare):
  - glucozuria (*atenție!* pragul eliminării renale crește cu vîrsta, astfel încît chiar la o glicemie de 300 mg/dl glucozuria poate lipsi la un pacient de 70 de ani!)
  - glicemia (mai sigură, dar necesitînd determinări multiple în cursul zilei);
  - cetonuria.

2.2.2.2. **Controale medicale periodice** clinice și paraclinice la medicul de familie (lunar) și la specialistul internist sau nutriționist (trimestrial).

Dozarea hemoglobinei glicozilate este foarte importantă deoarece reflectă controlul DZ pe o perioadă mai lungă de timp (în funcție de durata de viață a eritrocitelor), "demascînd" pacienții care "trișează" la control (în același scop sunt folosite și *analizoarele personale cu memorie* (care stochează pînă la 300 de informații).

2.2.3. Depistarea complicațiilor

CONTROL ANUAL (minimum) SPECIALIZAT:

1) **Fundul de ochi** (efectuat de oftalmolog) ± angiografie cu fluoresceină (la nevoie); oftalmoscopia avînd sensibilitate și specificitate reduse, pentru screening ar fi preferabilă fotografierea cu Polaroid (dar metoda este scumpă iar flash-ul puternic deranjant) sau prin cameră digitalică (preț redus, sensibilitate bună, posibilitate de transmisie, stocare și reproducere a imaginii).
2) **Microalbuminuria** (urina din 24h) **+ ex. citobacteriologic** (urocultură) **+ creatininemia** = *bilanțul renal.*
3) **Ex. neurologic** (pentru depistarea neuropatiei diabetice):
   - parestezii (în special la membrele inferioare);
   - sensibilitate profundă (diapazon), termică, dureroasă;
   - ROT (în special achiliene);
   - dispariția aritmiei respiratorii (ECG);
   - disfuncție erectilă la bărbați.
4) **Ateroscleroza:** LDL, HDL, TG, ECG de efort sau Holter (pentru ischemia silențioasă), Echo-Doppler vascular.
5) **Bilanțul dentar și dermatologic** (piciorul: bătături, leziuni cutanate, micoze).

TRATAMENT

OBIECTIVE TERAPEUTICE

1) normalizarea metabolică;
2) prevenirea hipoglicemiei și a altor complicații iatrogene;
3) asigurarea unui regim de viață cît mai apropiat de normal;
4) asigurarea unei durate de viață cît mai apropiată de durata normală.

Realizarea acestor obiective necesită:

a) echilibrarea diabetului, cu normalizarea parametrilor biochimici (glucidici, lipidici, hidroelectrolitici, acidobazici);
b) menținerea acestor parametri în limite normale sau cît mai apropiate de normal;
c) ameliorarea sau chiar vindecarea complicațiilor.

Condiții:

1. precizarea diagnosticului complet;
2. individualizarea tratamentului în funcție de acest diagnostic, precum și în funcție de vîrstă, sex, profesie, condiții sociale și familiale;
3. stabilirea toleranței la glucide și, eventual, a necesarului de insulină;
4. aprecierea în dinamică a eficienței tratamentului (stare generală, echilibru ponderal, capacitate de efort, parametri biochimici) și modificarea schemei terapeutice în funcție de situațiile nou apărute;
5. colaborarea strînsă medic-pacient, conștientizarea pacientului fiind o condiție sine qua non a eficienței.

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

1.1. Exercițiul fizic (gimnastică, alergare, mers pe jos sau cu bicicleta, înot etc.) are certe efecte benefice:

- *ameliorează sensibilitatea la insulină*, normalizînd metabolismul intracelular al diabeticului;
- *scade colesterolul total și trigliceridele plasmatice și crește HDL-colesterolul*, scăzînd astfel riscul vascular;
- *scade insulinemia*, ceea ce diminuează de asemenea riscul vascular.

1.2. Dieta

Regimul alimentar constituie baza terapeutică indispensabilă a tuturor formelor de DZ, fiind *cel mai bun mijloc de echilibrare a bolii*; 33% dintre bolnavi necesită exclusiv dietă.

Scopul dietei: asigurarea unui aport rațional de principii alimentare, atît cantitativ (aport energo-caloric), cît și calitativ (echilibrarea principiilor alimentare).

Probleme:
- necesarul caloric;
- constituenții rației alimentare;
- prepararea și modul de administrare a alimentelor.

Scanned with OKEN Scanner

Condiţii:

◊ repartiţia pe prînzuri (în funcţie de activitatea zilnică, evitînd "găurile" glucidice interprandiale – de obicei, trei prînzuri şi două gustări);

◊ regularitatea alimentaţiei (evitînd variabilitatea necesarului de insulină);

◊ tipul de alimentaţie (în funcţie de particularităţile socio-culturale zonale).

1.2.1. **Necesarul caloric** se realizează în funcţie de:

- greutatea individului;
- greutatea ideală (IMC < 24 kg/m² la femei şi 25 kg/m² la bărbaţi);
- consumul energetic (similar cu cel al omului sănătos de aceeaşi vîrstă, sex şi profesie):
  - 25 cal/kgc pentru cei care stau la pat
  - 30-35 cal/kgc pentru sedentari, funcţionari, informaticieni, profesori, avocaţi;
  - 35-40 cal/kgc pentru munca fizică medie: studenţi, proiectanţi, comercianţi, industria uşoară;
  - 40-45 cal/kgc pentru munca fizică grea (de fapt contraindicată!): oţelari, turnători, mineri, munci agricole sau forestiere nemecanizate.

N.B. a) raţia calorică va fi ajustată pentru a aduce greutatea reală la cea ideală, deci va fi uşor hipocalorică la obezi şi uşor hipercalorică la subponderali; obezitatea, prezentă la 80% dintre cazurile de DZ tip 2, favorizează insulinorezistenţa;

b) copiii în creştere au un consum energetic (pe kgc) invers proporţional cu vîrsta (scade de la 100 cal/kgc la 2-3 ani, pînă la 50 cal/kgc la 15 ani);

c) ar trebui şi la adulţi să se ţină cont de vîrstă, necesarul caloric scăzînd proporţional cu vîrsta.

1.2.2. Constituenţii raţiei alimentare

Raportul corect între principiile energetice este următorul:

* glucide 50-60%, deci cca 250-300 g/zi (1 g = 4 cal)
* lipide 25-35% (1/3 animale, 2/3 vegetale) (1 g = 9 cal)
* proteine 15% (1 g = 4 cal)

GLUCIDELE

Aportul energetic în diabet se realizează predominant pe seama glucidelor (ca la dieta normalului). Raţia zilnică se fragmentează pentru a evita creşterile brutale ale glicemiei postprandiale, cu posibile hipoglicemii secundare.

Picurile hiperglicemice depind nu numai de conţinutul (valoarea absolută) în glucide a alimentelor, ci şi de viteza de digerare şi absorbţie; aşa-zisul *INDEX GLICEMIC* al alimentelor reflectă capacitatea acestora de a creşte glicemia – la acelaşi conţinut glucidic (50 g) – în funcţie de viteza de digestie şi absorbţie. Scala foloseşte ca reper pîinea albă de grîu (considerată ca avînd index glicemic 100).

N.B. Prohibite anterior (cu excepţia atacurilor hipoglicemice care iniţial pot ceda la ingestia de zahăr), dulciurile concentrate sunt permise astăzi, de către unii diabetologi, în cantitate limitată (mx. 10% din raţia glucidică zilnică), exclusiv în DZ de tip 1 bine echilibrat şi numai la sfîrşitul prînzului (cînd absorbţia este mai lentă).

Clasificarea alimentelor după conţinutul glucidic:

I. CONSUMABILE FĂRĂ RESTRICŢIE
- carne, peşte, brînzeturi fermentate, ouă
- unt, smîntînă, ulei, untură, slănină
- zarzavaturi

II. PERMISE LIMITAT (calculînd conţinutul în glucide + cîntărire)
- lapte (5% glucide) şi lactate proaspete: iaurt, lapte bătut, brînză de vaci, urdă, caş dulce
- fructe şi legume cu 5% glucide: ardei graşi, castraveţi, conopidă, ciuperci, fasole verde, bame, vinete, pepeni, lămîi, grapefruit
- fructe şi legume cu 10% glucide: ceapă, morcovi, praz, gulii, ţelină, sfeclă, căpşuni, portocale, mandarine, fragi, mere creţeşti, cireşe de mai
- fructe cu 15% glucide: cireşe de vară, mere Jonathan
- legume şi leguminoase-boabe cu 20% glucide: cartofi, fasole, mazăre, bob, linte (cîntărite fierte, deoarece nefierte conţin 60% glucide!)
- pîine intermediară = 50% glucide (pîinea albă conţine 60% glucide, iar pîinea graham 45% – deci este net preferabilă)
- mămăliguţă pripită = 12,5% glucide
- paste făinoase uscate = 75% glucide (dar fierte conţin 20% glucide)
- orez nefiert = 75% glucide (fiert = 20% glucide)

III. INTERZISE
- dulciuri concentrate: zahăr, miere de albine, gem, rahat, dulceaţă, îngheţată, ciocolată
- fructe cu 20% glucide (cînd sunt bine coapte sau uscate): struguri, prune, pere Bergamotte, banane, curmale, stafide, smochine
- băuturi răcoritoare îndulcite cu zahăr: siropuri, pepsi, cola etc. (se exceptează cele îndulcite cu ciclamat sau zaharină)
- băuturi alcoolice bogate în glucide: lichioruri, vinuri desert, bere, vermut

Clasificarea alimentelor în funcţie de indexul glicemic: (după Jenkins)

A. Index slab (< 50):
- linte, soia, cireşe de mai

B. Index modest (50-75):
- paste făinoase, fasole, mazăre, bob, leguminoase
- lactate
- mere

C. Index intermediar (75-90):
- pîine intermediară, graham, neagră
- biscuiţi neîndulciţi
- fulgi de orez, ovăz
- cartofi (şi alte legume-tuberculi: igname, patate)
- banane

D. Index ridicat (> 90%):
- pîine albă, cozonac, biscuiţi îndulciţi, prăjituri
- fructe uscate: curmale, stafide, smochine, prune
- miere de albine, dulceaţă, gem, marmeladă, zahăr
- lapte condensat şi îndulcit

Scanned with OKEN Scanner

Aceste clasificări au un caracter orientativ, existînd variaţii importante naturale (în special la fructe), precum şi în funcţie de modul de preparare, de conţinutul în fibre.

În general, cu cît conţinutul în glucide al alimentelor este mai mic, cu atît conţinutul în fibre este mai ridicat; prezenţa fibrelor este extrem de importantă deoarece încetineşte vitezei de digestie şi absorbţie, evitînd picurile hiperglicemice postprandiale. Raţia normală zilnică de fibre este de cca 30 g/zi, cantităţile mai mari avînd efecte nefavorabile imediate (cresc fermentaţia intestinală, producînd meteorism abdominal, flatulenţă) şi tardive (pierderi digestive de calciu, cu osteoporoză consecutivă). Sursa esenţială, atît în ceea ce priveşte fibrele solubile (gume, pectine, mucilagii), cît şi cele insolubile (celuloză, hemiceluloză, lignină) este constituită de alimentele vegetale: fructe, legume, leguminoase, cereale; pîinea neagră, orezul nedecorticat, fulgii de cereale, fructele cu coajă reprezintă o sursă excelentă de fibre.

Pentru uşurarea calculului, se poate păstra o bună proporţie între alimente împărţind necesarul caloric zilnic la 10 pentru pîine, la 8 pentru fecule gătite (cartofi, paste, orez) şi la 6 pentru lactate, legume verzi şi fructe (Perlemutter, 1998):

astfel, la o dietă de 2400 cal/zi:
- pîine = 2400:10 = 240 g/zi
- fecule = 2400:8 = 300 g/zi
- fructe = 2400:6 = 400 g/zi
- legume verzi = 2400:6 = 400 g/zi
- lactate = 2400:6 = 400 g/zi

PROTEINELE

Trebuie să asigure 15% din necesarul caloric (1 g de proteine = 4 cal); se administrează în cantitate de 0,9 g/kgc/zi din care mn. 50% vor fi de origine animală.

Calculul conţinutului proteic:

laptele şi iaurtul = 4%
carnea, peştele, brînzeturile topite sau fermentate = 20%
un ou = 5-7 g

N.B. a) cantităţile mai mari de proteine, recomandate anterior (1,5-2 g/kgc/zi), favorizează nefropatia!

b) se preferă "carnea albă" (de pasăre), "carnea roşie" fiind bogată în lipide (infiltrate printre fibrele musculare).

LIPIDELE

Trebuie să asigure mx. 30% din raţia calorică (1 g de lipide = 9 cal). Grăsimile saturate (unt, smîntînă, frişcă, margarină) nu vor depăşi 10%, iar colesterolul mx. 300 mg/zi. Sunt preferate uleiurile vegetale.

În cazul în care profilul lipidic nu poate fi normalizat prin aceste măsuri, se va accentua restricţia lipidică, asociindu-se şi medicaţie hipolipemiantă (*v. Arteriopatia periferică aterosclerotică*).

ALCOOLUL

Este asimilat lipidelor, adăugînd un surplus caloric de 7 cal/g (acest surplus poate fi şi mai mare în cazul în care băuturile alcoolice conţin şi glucide); se admite maximum o băutură la un prînz (*1 drink* = 500 ml de bere = 250 ml de vin sec = 75 ml de băuturi tari).

Consumul alcoolic mai mare are următoarele efecte:
- inhibă neoglucogeneza hepatică, agravînd hipoglicemia la administrarea insulinei;
- creşte trigliceridemia (creşte sinteza de TG şi AGL);
- reduce aportul de principii alimentare esenţiale (altfel determină creşterea excesivă în greutate);
- scade toleranţa la glucoză;
- poate induce reacţii sulfiram-like la pacienţii trataţi cu sulfamide hipoglicemiante din grupa I.

Edulcorantele reprezintă adjuvante preţioase, substituind zahărul:
- nutritive:
  - ASPARTAME (Nutrasweet) – de 200 de ori mai dulce decît zahărul (deci efect edulcorant mare la cantitate mică);
- nenutritive:
  - SACHARINA (Zaharina) – de 500 de ori mai dulce decît zahărul – 4-8 cp/zi (1 cp = 25 mg)
  - CYCLAMAT – de 30 de ori mai dulce decît zahărul – 100 mg/zi;
- combinate:
  - SUHARYL – 1 cp conţine 50 mg de cyclamat + 5 mg de zaharină – forţă edulcorantă echivalentă cu 5 g de zahăr
  - SULFIMIDA – de 300 ori mai dulce decît zahărul – 1 cp efervescent (20 mg) echivalează cu 10 g de zahăr.

1.2.3. Prepararea alimentelor şi calculul caloric se poate face:

A) După FOAIA DE ECHIVALENŢĂ (pentru a evita monotonia alimentară):

10 g glucide	**= 20 g de pîine**
	= 15 g de făină de grîu sau porumb
	= 85 g de mămăligă
	= 18 g de macaroane uscate
	= 65 g de macaroane fierte
	= 250 g de lapte
	= 350 g de iaurt
	= 60 g de cartofi
	= 20 g de leguminoase uscate
	= 70 g de leguminoase fierte
	= 120 g de mazăre verde
	= 220 g de păstăi
	= 140 g de mere
	= 170 g de portocale
	= 190 g de pepene, fragi
	= 130 g de prune

Foaia de echivalenţă se utilizează scăzînd din raţia de glucide zilnică (teoretic corespunzătoare la 600 g de pîine) cantităţi echivalente din celelalte alimente.

B) După tabele care precizează conţinutul în principii alimentare al diferitelor alimente (practic posibil doar în spitale, unde calculul se face zilnic sau prospectiv săptămînal de către dietetician).

Scanned with OKEN Scanner

N.B. Cîntărirea alimentelor este obligatorie indiferent de metoda utilizată.

Recomandările gastrotehnice vizează păstrarea calităţilor organoleptice, conservarea principiilor nutritive (inclusiv vitamine) şi facilitarea digestiei.

Consideraţii culinare:

- legumele sunt foarte utile deoarece conţin proteine bine tolerate şi glucide puţine, sunt uşor de manipulat (se pot servi fierte, se pot îmbiba cu grăsimi) şi induc senzaţie de saţietate (aport caloric mic la volum mare), altfel, bolnavul fiind polifagic, mănîncă pe furiş;
- fructele au aceleaşi calităţi, dar atenţie la conţinutul în glucide;
- pîinea pentru diabetici este preferabilă deoarece conţine doar 25% glucide (se poate dubla cantitatea) şi este bogată în vitamine;
- zarzavaturile se pot consuma liber.

Precizări dietetice:

◊ conţinutul caloric şi glucidic al prînzurilor va fi corelat cu orarul injectării de insulină şi cu programul de prestare a efortului;

◊ raţia va fi repartizată în 5-6 mese zilnice (3 mese principale şi 2-3 gustări), adică o masă la cca 3 ore, pentru a evita vîrfurile hiperglicemice şi căderile hipoglicemice; insulina se va administra la mesele principale;

◊ majoritatea necesarului caloric şi glucidic (cca 2/3) se va administra pînă la ora 17, pentru a acoperi perioada de maxim efort;

◊ masa de dimineaţă va fi cît mai matinală iar cea de seară cît mai tîrzie, pentru a scurta intervalul nocturn fără aport glucidic;

◊ raţia de glucide va fi mai mare la copiii şi adolescenţii în creştere, precum şi în caz de boli consumptive asociate (TBC, neoplazii etc.);

◊ la diabeticii cu acidocetoză:
- se creşte cantitatea de glucide (în special fructele)
- se reduce cantitatea de proteine şi de lipide (deoarece sunt cetogene)
- se preferă terciurile (porridge) şi supele de ovăz
- la ieşirea din comă se preferă laptele şi sucurile de fructe (cca 10 g glucoză/h);

◊ afecţiunile febrile intercurente şi intervenţiile chirurgicale impun de asemenea dietă predominant glucidică (lapte, făinoase, sucuri de fructe) + creşterea corespunzătoare a dozei de insulină (sub controlul profilului glicemic zilnic şi al cetonuriei);

◊ în caz de afecţiuni cronice coexistente care impun restricţii dietetice suplimentare (glomerulonefrite, insuficienţă renală, ulcer, colite) vom avea în vedere faptul că cel mai uşor de suplimentat sunt glucidele (crescînd corespunzător doza de insulină);

◊ instruirea şi colaborarea pacientului şi a anturajului sunt esenţiale.

2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

2.1. Arsenalul medicamentos cuprinde 3 categorii de medicamente:

1) **insuline**
2) **sulfamide**
3) **biguanide**

2.1.1. Insulina

Insulina umană – hormon secretat de celulele pancreatice β-Langerhans – este o proteină formată din două lanţuri polipeptidice (A - format din 21 de aminoacizi - şi B format din 30 de aminoacizi) legate prin două punţi SH; structura este specifică speciei şi esenţială pentru dispunerea spaţială caracteristică ce-i permite ataşarea la receptorii specifici.

1 UI INSULINĂ = cantitatea de insulină care, administrată după 25 de ore de foame la un iepure de 2 kg, îi scade glicemia la pragul convulsionant (30 mg/dl = 1,66 mmol/l)

(1 mg = 24 UI 1 UI = 40 μg)

În mod normal, secreţia bazală continuă este de 0,4-0,5 UI/kgc/24h, iar secreţia alimentară suplimentară de cca 0,3 UI/kgc/24h (depinde de cantitatea şi puterea de stimulare – *indexul glicemic* – al alimentelor ingerate), deci în total ≈ 0,7-0,8 UI/kgc.

Insulina este necesară la 15-25% dintre diabetici:

❖ diabetul insulino-dependent (tip 1);

❖ diabetul insulino-necesitant, noţiunea referindu-se la diabetul de tip 2 care la un moment dat impune insulinoterapie, în special în caz de:
- agravare:
  - apariţia de poliurie, polifagie, polidipsie, pierdere în greutate
  - decompensare acidocetozică
  - hiperglicemie majoră permanentă ≥ 3 g/l
- sarcină
- infecţii
- traumatisme accidentale sau operatorii
- medicaţie hiperglicemiantă (în special corticoterapie).

Originea insulinelor

1) **Insuline convenţionale** – de bovine sau porcine (care diferă uşor de insulina umană prin compoziţia în aminoacizi: insulina bovină prin trei aminoacizi, iar insulinele porcine printr-un aminoacid). Incomplet purificate, acestea pot provoca apariţia de anticorpi (antiinsulinici sau împotriva altor proteine prezente din cauza imperfectei purificări). **Insulinele monocomponent** (MC) au un grad superior de purificare (cromatografică) care exclude reacţiile imunologice la componentele noninsulinice ale insulinelor obişnuite.

Scanned with OKEN Scanner

1) **Insulinele umane** – sunt identice insulinei naturale:
   – *insulina semisintetică* obținută biotehnologic din insulina porcină prin înlocuirea alaninei din poziția B30 cu treonină;
   – *insulina recombinantă* obținută prin inginerie genică.

N.B. Tendința actuală este ca insulinele umane să înlocuiască insulinele convenționale.

Clasificarea insulinelor (după promptitudinea și durata de acțiune):

❒ **Insulina rapidă** (ordinară) – regular insuline – numită și "insulină cristalină" (unica având acest aspect):

Mod de prezentare: obișnuit – 1 flacon = 5 ml = 200 UI (1 ml = 40 UI).

N.B. Există însă și forme de prezentare cu concentrații crescute: 1 ml = 100 UI!

Căi de injectare: oricare – s.c., i.v., i.m., intraperitoneal.

Durata de acțiune – depinde de calea de administrare:

Administrare	debut	vîrf	sfîrșit
i.v.	imediat	10'	20'
i.m.	10'	30'	120'
s.c.	15-20'	2-4h	6h

Indicații:
- urgențe;
- seringi de perfuzie sau pompe de insulină;
- controlul picurilor hiperglicemice postprandiale;
- combinații cu insuline retard.

Mod de administrare:
- s.c. cu 30' preprandial (în administrarea curentă);
- i.m. (în decompensări);
- i.v. (singura administrabilă în decompensări, având o manevrabilitate optimă: efect prompt și scurt).

Inconvenient: durată scurtă de acțiune (nu poate acoperi întreaga noapte).

> *Atenție!* A se verifica flaconul înainte de folosire:
> – soluția trebuie să fie clară și transparentă;
> – se verifică obligatoriu concentrația/ml.

N.B. Analogii insulinici hemisintetici *LISPRO* cu structură monomerică diferă de insulina ordinară (care are structură hexamerică) și prin dispunerea inversă a aminoacizilor din pozițiile B28 și B29; sunt considerați *insuline ultrarapide* (cu manevrabilitate superioară), putînd normaliza rapid hiperglicemiile severe fără risc de hipoglicemie tardivă.

❒ **Insulinele-retard intermediare** (semilente) – retardizarea este făcută prin combinare cu protamină sau zinc; intră în acțiune în 30-60', durata fiind de 14-18h; insulinele retard sunt opaline.

Insulinele NPH (neutral protamin Hagedorn)

Avantaj: pot fi amestecate cu insulinele rapide (în aceeași seringă sau stilou).

Inconveniente:
- injectate în același loc, pot produce lipodistrofie (efect al protaminei);
- nu se pot amesteca între ele.

Forme de prezentare:
- concentrație 400 UI/ml (utilizate exclusiv cu seringa);
- concentrație 100 UI/ml (utilizate exclusiv cu stiloul).

Denumiri comerciale:
- insuline umane
  - HUMULINE NPH – Lilly
  - INSUMAN NPH – Hoechst
  - INSULATARD HmGE – Novo-Nordisk
  - ORGASULINE NPH – Organon
- insuline de porcină
  - ENDOPACRINE NPH

Insulinele-Zinc – fiecare tip are o durată de acțiune bine definită, ceea ce permite individualizarea terapiei.

Denumiri comerciale:

◊ cu durata de 12h:
  – insuline de porcină
    - SEMILENTE MC – Novo-Nordisk
    - SEMI-TARDUM – Organon

◊ cu durata de 18h:
  – insuline umane
    - MONTARD HmGE – Novo
  – insuline mixte (porcină + bovină)
    - RAPITARD MC – Novo – cu două picuri de acțiune (bifazică): la 6h și la 12h.

Administrare: exclusiv s.c., cu 30-60' preprandial.

❒ **Insulinele retard** (lente) – sunt toate insuline cu zinc; se clasifică după durata de acțiune în lente (24h) și ultralente (36h).

Avantaje:
- o unică injecție acoperă 24h;
- pot fi alternate cu insulina rapidă în 4 prize:
  – insulină rapidă la orele 7, 13 și 19
  – insulină lentă înainte de culcare (ora 22).

Dezavantaje:
- fiind toate zinc-insuline, nu pot fi administrate în stilouri și pot cauza reacții inflamatorii la locul de injectare;
- pot provoca hipoglicemii neașteptate.

Indicații:
- DZ tip 1 după compensare (tratament de întreținere);
- DZ care necesită doze mari de întreținere (peste 60 UI/zi).

Administrare: exclusiv s.c., cu 1h preprandial (intră în acțiune în 80', vîrful de acțiune fiind la 3-5h pentru insulinele lente).

Denumiri comerciale:
- insuline lente
  - NOVO-LENTE MC (porcină + bovină) – Novo-Nordisk
  - TARDUM MX (porcină + bovină) – Organon
  - HUMULINE-ZINC compasse (umană) – Lilly
  - ZINC PROTAMINE (porcină) – Lilly
- insuline ultralente
  - ULTRALENTE MC NOVO (bovină) – Novo-Nordisk

Scanned with OKEN Scanner

° ULTRALENTE HM NOVO (semisintetică umană)
° ULTRATARDUM-ORGANON (bovină) – Organon
° UMULINE-ZINC (umană) – Lilly

❒ **Insulinele mixtate**

Amestecul unei insuline rapide cu o insulină intermediară prezintă avantajul asocierii promptitudinii cu o durată de acţiune mai mare.

Se folosesc numai insuline umane, iar retardizarea este făcută doar cu NPH. Proporţia de insulină rapidă variază de la 10% la 50% (cea mai utilizată: 30%); la pacienţii care iau prînzuri mai bogate în glucide rapid absorbabile se preferă formele cu proporţie mai mare de insulină rapidă, iar la cei care fac hipoglicemii interprandiale proporţii mai mici.

Amestecul poate fi preformat (în forme comerciale standardizate) sau se prepară extemporaneu.

Forme de insuline mixtate:

◊ semilente (debutul acţiunii în 30', durata = 12-16h)
° ORGASULINE (umană, semisintetică) – Organon – 30% rapidă
° INSUMAN NPH – Hoechst – 25% rapidă;

◊ lente (debut în 30', durata = 18-20h)
° HUMULIN – Lilly – 10%, 20%, 30%, 40% rapidă (durata = 18-20h)
° MIXTARD HmGE – Novo – 10-20-30-40-50% rapidă.

Reacţiile adverse ale insulinei:

1. **alergice** (purpură, rush etc.) – impun înlocuirea cu insulină MC sau umană;
2. **insulinorezistenţa** (definită printr-un necesar insulinic peste 200 UI/zi) ar fi cauzată de insulinază, apariţia de Ac anti-insulinici, infecţii şi acidoză; tratamentul este cauzal + schimbarea insulinei; administrarea insulinei în zone lipodistrofice determină *pseudorezistenţă* (absorbţie deficitară) care se rezolvă prin simpla schimbare a locului de injectare;
3. **hipoglicemia** apare prin supradozaj sau alimentaţie insuficientă, survenind la 3-4h după administrarea insulinei cristaline, după-amiază sau dimineaţa devreme în cazul insulinei semilente şi noaptea sau dimineaţa devreme în cazul insulinei lente;
4. **fenomenul Somogyi** = hiperglicemie de rebound (hiperglicemie şi cetonurie paradoxale, survenite în cazul excesului de insulină, cu hipoglicemie consecutivă care determină eliberare reactivă de hormoni hiperglicemianţi: catecolamine + cortizol + somatotrop);
5. **fenomenul Dawn** = hiperglicemie matinală precoce (în zori, orele 5-7 a.m.), consecutivă creşterii circadiene a cortizolului şi/sau a STH-ului (ar putea fi prevenit prin administrare la ora culcării de analogi long-acting ai somatostatinei).

Căile şi dispozitivele de administrare a insulinei:

- în urgenţă, calea i.v. urmată de calea i.m. sunt de preferat (exclusiv insulină cristalină!);
- în afara urgenţelor, administrarea s.c. este calea obişnuită; se folosesc ace subţiri, de 10-15 mm lungime, zonele predilecte de injectare fiind periombilical, deltoidian, coapse (faţa externă), fese; sunt preferate seringile speciale (gradate în U.I.), jetabile; de obicei, acul se introduce perpendicular; se mai pot folosi: stilouri injectoare (conţinînd un cartuş rezervor jetabil şi un sistem de programare a dozei; se schimbă doar acul; există şi stilouri cu resort);
- pompele cu insulină externe permit furnizarea unei cantităţi constante de insulină (1-2 UI/h) la care se pot asocia doze suplimentare la fiecare prînz; administrarea se face subcutanat sau intraperitoneal; sunt indicate în DZ instabil, DZ inaugural, sarcină, intervenţii chirurgicale; incidente: obstrucţia cateterului sau a acului, descărcarea bateriilor (risc de hiperglicemie brutală); excepţional survin accidente hipoglicemice (pompa continuînd să funcţioneze, debitează în continuare insulină şi accentuează hipoglicemia);
- pompele cu insulină implantabile cu cateter intraperitoneal se programează prin telecomandă; nu sunt disponibili încă senzori ai glicemiei care să regleze debitul;
- nu se administrează pe cale orală!

Recomandări privind tratamentul cu insulină

1. Insulina se păstrează la întuneric şi răcoare (optim în frigider, dar nu în congelator).
2. Insulinele retardizate (opaline) se agită înainte de administrare (pentru omogenizare).
3. Administrarea se face imediat după extragerea din flacon. Locul injecţiei trebuie schimbat mereu (risc de lipodistrofie).
4. După dezinfectarea pielii cu alcool, se aşteaptă un minut pentru evaporarea acestuia (alcoolul inactivează insulina!).
5. Administrarea insulinei se face preprandial: cu 15-30' pentru insulinele rapide, 45' pentru cele semilente şi 60' pentru cele lente.
6. Injectarea s.c. se face la adîncime de 10-15 mm, ţinînd acul perpendicular (oblic la 45° dacă ţesutul este prea subţire).
7. Înainte de administrare se verifică valabilitatea produsului, concentraţia, tipul (rapidă, semilentă, lentă, mixtată) şi se încălzeşte flaconul (între palme), altfel injecţia este dureroasă; în lipsa seringilor speciale, se pot folosi seringi de 1 ml.
8. În cazul asocierilor de insuline se verifică dacă amestecul este compatibil (în funcţie de pH); în caz contrar trebuie administrate separat (se aspiră în seringă mai întîi insulina rapidă, apoi cea lentă); sunt preferate preparatele premixtate.
9. Schimbarea tipului de insulină necesită supraveghere atentă şi monitorizarea profilului zilnic al glicemiei.

Regimuri de admininistrare a insulinei:

1. **Regimul convenţional** (clasic) constă în administrarea unei doze fixe de insulină (adaptînd regimul de viaţă): fie 1-2 prize de insulină-retard/zi ± insulină rapidă, fie 3

Scanned with OKEN Scanner

prize fixe de insulină rapidă:

- tehnica folosind *o priză zilnică de insulină lentă* (dimineaţa la ora 11) este recomandată persoanelor cu necesar zilnic de insulină mic (≤ 30 UI) şi cu program de viaţă foarte regulat; este de asemenea preferată (pentru simplitatea ei) la vîrstnici;
- tehnica folosind *două prize zilnice de insulină semilentă* (orele 7 şi 19), cu doza de seară mai mică (pentru a evita hipoglicemia nocturnă); dacă nu se controlează bine hiperglicemia postprandială, se asociază insulină rapidă (eventual forme mixtate); proporţia de insulină rapidă trebuie adaptată individual; doza obişnuită zilnică este de 0,6-0,8 UI/kgc (iniţierea se face însă cu 0,5 UI/kgc).

2. Regimul "optimizat" constă în adaptarea dinamică a dozelor în funcţie de necesităţile regimului de viaţă şi în condiţiile posibilităţilor de automonitorizare a glicemiei; demararea acestui regim odată cu stabilirea indicaţiei de insulinoterapie cronică oferă rezultate superioare.

Avantaje:

- regim de viaţă mai puţin rigid;
- control superior al glicemiei (atestat prin valori ale Hb glicozilate sub 7%) şi al complicaţiilor microangiopatice; obiectivul este menţinerea glicemiei în limitele 80-160 mg/dl.

Variante:

- tehnica folosind *trei prize* zilnice:
  - 1 priză de insulină rapidă dimineaţa
  - 1 priză de insulină rapidă la prînz
  - 1 priză de insulină mixtată (rapidă + semilentă) seara;
- tehnica folosind *patru prize* zilnice:
  - 1 priză de insulină rapidă dimineaţa (ora 8)
  - 1 priză de insulină rapidă la prînz (ora 12)
  - 1 priză de insulină rapidă seara (ora 20)
  - 1 priză de insulină semilentă la culcare (ora 23).

○ Doza de insulină retard se ajustează în funcţie de glicemia matinală: se creşte sau se scade cu cîte 2 UI după cum glicemia este peste 90 mg/dl sau sub 60 mg/dl.

○ Doza de insulină rapidă se ajustează în funcţie de glicemia postprandială (la 1h): se scade/creşte cu cîte 2 UI după cum glicemia este sub 60 mg/dl sau peste 140 mg/dl.

În SUA este larg utilizată *schema optimizată Schriffin & Belmonte*:

I. Iniţierea tratamentului

a) calcularea necesarului: 0,6-0,7 UI/kgc

b) 25% insulină semilentă la ora 21, iar restul de 75%, sub formă de insulină ordinară, se împarte astfel:
   - 40% înainte de micul dejun
   - 30% înainte de prînz
   - 30% înainte de cină

c) ajustarea insulinei retard în funcţie de glicemia à jeun:
   < 60 mg/dl: – 2 UI
   > 140 mg/dl: + 2 UI

d) ajustarea insulinei ordinare la fiecare 48h în funcţie de glicemia la 1h postprandial:
   < 60 mg/dl: – 2 UI
   > 90 mg/dl: + 2 UI

II. Tratamentul zilnic:

glicemia preprandială	insulina ordinară
< 60 mg/dl	2
61-90	nu se schimbă
91-120	+ 1
121-150	+ 2
151-200	+ 3
201-250	+ 4
>250	+ 6

2.1.2. Sulfamidele hipoglicemiante

Mecanism de acţiune: derivaţii de sulfanil-uree cu efect hipoglicemiant sunt eficienţi doar atunci cînd pancreasul beta-insular dispune încă de rezerve de insulină endogenă:

- stimulează secreţia celulelor β-Langerhans;
- facilitează detaşarea insulinei de pe proteinele de transport;
- cresc transportul transmembranar de insulină;
- potenţează efectul periferic al insulinei prin creşterea numărului de receptori la nivelul ţesuturilor ţintă;
- inhibă insulinaza şi secreţia celulelor α-Langerhans;
- la nivel hepatic – inhibă glicogenoliza, cresc glicoliza, scad gluconeogeneza, cresc lipogeneza şi inhibă oxidarea AGL.

Indicaţii: DZ tip 2 de gravitate medie – premizele unui răspuns favorabil:

- vîrsta sub 40 de ani;
- vechimea depistării diabetului sub 5 ani;
- normoponderali;
- absenţa tratamentului anterior cu insulină.

Mod de administrare:

Dacă în cazul Tolbutamidei se începea cu doze mai mari (1-2 g/zi), scăzînd doza ulterior, în cazul medicamentelor de generaţia a II-a, mai puternice, se preferă o doză iniţială mai mică pentru a evita riscul hipoglicemiilor (1 tb cu 15-20' înainte de micul dejun), ulterior putîndu-se creşte pînă la doza maximă recomandabilă (dincolo de care eficienţa nu creşte).

Trecerea de la insulină la sulfamide se face asociind insulina ordinară, în doză regresivă (–2 UI/zi), pînă se obţine o glicemie de 130-120 mg/dl şi absenţa glucozuriei, după care se suprimă insulina. Doza de sulfamidă se creşte progresiv, în raport cu valoarea glicemiei, pînă la doza de întreţinere.

Contraindicaţii:

- indicaţiile insulinei;
- graviditate;
- granulocitopenie sau/şi trombocitopenie;
- insuficienţă renală sau hepatică avansată.

Reacţii adverse:

- hipoglicemie (pînă la comă!) în special la drogurile cu durată lungă de acţiune (> 24h), cu efect cumulativ;
- hiponatremie (prin potenţarea ADH);
- greaţă, vărsături;
- citopenii (trombocitare, granulocitare);

Scanned with OKEN Scanner

- hemoliză (evidenţiază deficitul de G-6-PD);
- efect disulfiram-like (asocierea cu alcoolul determină flushing intens, întocmai ca la asocierea *alcool + disulfiram* – Antabus);
- teratogenitate.

Arsenalul medicamentos – *v. Tabelul 42.3*

Generaţia	Denumirea (DCI)	Puterea relativă	Durata efectului (ore)	Doza zilnică uzuală (mg)	Efect sulfiram-like	Accidente hipoglicemice
I	TOLBUTAMIDA	1	6-12	500-3000	–	< 1%
	ACETOXAMIDA	2,5	8-12	250-1500	–	< 1%
	CARBUTAMIDA	3	4-5	500-2000	–	< 1%
	TOLAZOMIDA	5	12-18	100-1000	–	< 1%
	CLORPROPAMIDA	5	24-72	100-500	+	> 2-3%
II	GLICLAZIDA	50	6-12	2,5-15	±	> 3%
	GLIPIZIDA	100	12-18	2,5-40	±	> 3-5%
	GLIBORNURIDA	150	16-24	1,25-20	±	> 4-6%
	GLIBENCLAMIDA	200	12-16	5-10	±	> 4%

Tabelul 42.3

Agenţii sulfanilureici hipoglicemianţi (după Gerich 1985, modificat)

Diferenţa între medicamentele din cele două generaţii constă în special în doza mult mai mică la generaţia a II-a, la care, în schimb, riscul hipoglicemic este mai mare (mai ales la cele cu durată lungă de acţiune).

Dintre medicamentele noi – GLIQUIDONA, GLISOPEXINA, GLIMEPIRIDA – o menţiune specială necesită prima – singura cu eliminare predominant biliară (> 95%), restul fiind metabolizate parţial hepatic şi eliminate urinar.

Interferenţe medicamentoase:

1) potenţarea efectului hipoglicemiant:

a) prin interferarea metabolismului hepatic:
- acenocumarol
- fenilbutazonă
- sulfamide antiinfecţioase
- cloramfenicol
- clofibrat

b) prin reducerea excreţiei urinare:
- fenilbutazonă
- salicilaţi
- allopurinol
- probenecid

c) prin efect aditiv:
- perhexilină
- salicilaţi

d) prin scăderea răspunsului adrenergic la hipoglicemie:
- IMAO
- β-blocante neselective

e) prin competiţie la legarea de proteinele plasmatice:
- AINS
- alte sulfamide (furosemid, antibacteriene)
- benzodiazepină

2) reducerea efectului hipoglicemiant:
- diuretice şi antihipertensive: tiazide, diazoxid
- hormoni: ACTH, cortizonice, contraceptive orale (estrogeni), hormoni tiroidieni
- adrenergice: isoprenalină, orciprenalină, salbutamol
- anticonvulsivante: fenitoină
- tuberculostatice: HIN, rifampicină
- psihotrope: amitriptilină, fenotiazină, carbonat de litiu, marijuana.

Eficienţă:

Medicaţia sulfanilureică reduce glicemia, putînd-o normaliza chiar (prin ameliorarea funcţiei β celulare) = remisiune tranzitorie cu risc hipoglicemic crescut (impune reducerea dozelor).

Pe termen lung (10-15 ani), eficienţa scade pînă la lipsa totală de răspuns; asocierea cu biguanidele poate fi eficientă o vreme, după care se ajunge însă adesea tot la necesitatea introducerii insulinei.

2.1.3. Biguanidele

Arsenalul medicamentos cuprinde 3 grupe:

I. DIMETILBIGUANIDA (Metphormin) ar preveni şi combate în plus microangiopatia, stimulînd vasomotricitatea şi inhibînd neoangiogeneza – 1000 mg × 3/zi (1 tb = 500 mg), scăzînd progresiv pînă la doza minimă necesară;

II. BUTILBIGUANIDA (Buphormin, Silubin) – iniţial 100 mg dimineaţa şi 50 mg seara, apoi 50 mg × 2/zi (1 tb = 50 sau 100 mg); la nevoie se poate creşte la 200 mg/zi;

III. FENILETILBIGUANIDA (Fenphormin) – 100-150 mg/zi (1 tb = 25 mg).

Mod de acţiune: biguanidele nu stimulează secreţia, dar prelungesc viaţa insulinei endogene şi exogene, crescîndu-i eficienţa (deci corectează defectul de utilizare):
- inhibă hormonii anti-insulinici;
- inhibă Ac anti-insulinici;
- inhibă gluconeogeneza;
- scad absorbţia intestinală a glucozei;
- potenţează efectul sulfamidelor antidiabetice.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţie: DZ tip 2 cu obezitate, care nu poate fi echilibrat exclusiv prin dietă.

Contraindicaţii:
- indicaţiile insulinei;
- insuficienţa hepatică;
- insuficienţa renală chiar minimă (se elimină renal);
- insuficienţa respiratorie severă;
- sarcină;
- alcoolism (risc de hipoglicemie + acidoză lactică!).

Efecte secundare:
- hipoglicemie (rareori), greaţă, vărsături, diaree, epigastralgii;
- anorexie, scădere în greutate;
- acidoză lactică (în DZ + insuficienţă hepatică, mai ales la consumul de alcool);
- hiperlipemie;
- fibrinoliză.

Mod de administrare: în cursul meselor sau imediat postprandial, ajustînd doza progresiv, pînă la doza minimă necesară.

N.B. a) *asocierea biguanide + insulină* poate permite suprimarea unei prize de insulină;

b) *asocierea biguanide + sulfamide* creşte secreţia şi utilizarea periferică a insulinei, permiţînd reducerea dozei de sulfamidă.

2.1.4. Noile antidiabetice orale

2.1.4.1. Inhibitorii alfa-glucozidazei

° ACARBOZA este un pseudooligozaharid neabsorbabil intestinal (produs de unele actinomicete, dar obţinut practic prin biotehnologie) care blochează (prin competiţie enzimatică) enzimele α-glicozidazice (în special zaharaza şi glucoamilaza, mai puţin maltaza şi izomaltaza) interferînd absorbţia glucidelor şi determinînd scăderea picurilor hiperglicemice şi, respectiv, insulinemice; se administrează iniţial în doze de 50 mg × 3/zi; ar frîna dezvoltarea microangiopatiei; *efecte secundare:* creşterea fermentaţiei intestinale (meteorism, flatulenţă, diaree), efect hipoglicemic-like.

2.1.4.2. Blocanţii alfa$_2$-adrenergici înlătură efectele inhibitorii ale stimulării receptorilor α_2-adrenergici plasaţi în celulele α, crescînd astfel secreţia de insulină: MIDAGLIZOL, DERIGLIZOL.

2.1.4.3. Derivaţii de vanadiu (DEVANADIL SULFAT) ar potenţa insulina endogenă, corijînd insulinorezistenţa (efect insulino-mimetic).

N.B. CIGLITAZONA este un drog experimental promiţător, eficient în diabetul insulinorezistent.

2.2. Tratamentul complicaţiilor

2.2.1. Tratamentul comei acido-cetozice

2.2.1.1. Secvenţa măsurilor de urgenţă

- montarea unui cateter intravenos pentru perfuzie (după recoltarea prealabilă de sînge pentru examenul biologic);
- sondă vezicală à demeure (monitorizarea diurezei);
- sondaj gastric evacuator (pentru a preveni regurgitarea şi sindromul Mendelsohn);
- retragerea protezei dentare şi eliberarea căilor respiratorii (dacă sunt ancombrate);
- montarea electrozilor şi branşarea monitorului la ECG;
- completarea foii de urmărire.

N.B. Măsurile terapeutice vor fi obligatoriu concomitente (insulinoterapie + reechilibrare hidroelectrolitică).

2.2.1.2. Conducerea tratamentului

Rehidratarea (total = 3000 ml în primele 3h):
- ○ ora I: 1500 ml NaCl 9‰
- ○ ora II: 1000 ml NaCl 9‰
- ○ ora III: 500 ml NaCl 9‰

apoi:
- dacă starea de conştienţă revine → se continuă cu 250 ml/h
- dacă starea de conştienţă nu revine → se continuă cu 500 ml/h (monitorizat clinic pentru a preveni hiperhidratarea), se verifică eventualitatea coexistenţei unei cauze asociate de pierdere a conştienţei;

imediat ce starea de conştienţă permite, se hidratează per os (sucuri de fructe proaspete, supe).

Insulinoterapia

Regimul low-doses este preferat pentru simplitate: INSULINĂ CRISTALINĂ (RAPIDĂ) i.v. 10-20 UI (0,3 UI/kgc) în bolus, apoi cîte 6 UI/h; se poate pregăti un flacon de 400 ml NaCl 9‰ în care se introduc 40 UI Insulină (0,1 UI/ml) din care se perfuzează 60 ml/h (6 UI/h = 0,1 UI/min), adăugat pe tubul de rehidratare; cînd nivelul glicemiei scade sub 240 mg/dl (300 mg/dl după alţi autori) se reduce ritmul perfuziei la jumătate – 30 ml/h (3 UI/h) – şi se înlocuieşte perfuzia de rehidratare cu NaCl 9‰ cu Glucoză 5% sau chiar 10%, cîte 150 ml/h.

N.B. Nu se recomandă introducerea insulinei în flaconul de rehidratare.

Regimurile tradiţionale sunt încă preferate de unii autori datorită eficienţei lor în cazurile cu insulino-rezistenţă (din păcate aceste cazuri nu pot fi selectate de la început). Se administrează 25-40 UI i.v. în bolus iniţial, urmat de 20 UI/h (i.v. sau i.m.) pînă la dispariţia cetoacidozei. Această administrare ar satura receptorii insulinici prevenind blocarea acestora cu anticorpi. Monitorizarea pe aceste regimuri trebuie să fie mai atentă.

Administrarea de K$^+$ este întotdeauna necesară şi se face în funcţie de kaliemie şi ECG (care reflectă starea intracelulară a K+):

a) kaliemie = 5 mEq/l → se administrează lent, în perfuzie, 1,5 g KCl = 15 ml sol KCl 10% = 20 mEq K$^+$ (adăugate în lichidul de perfuzie, NU direct i.v. sau pe tub);
b) kaliemie = 3-4 mEq/l → 2 g KCl = 20 ml sol KCl 10%;
c) kaliemie < 3 mEq/l → 3 g KCl = 30 ml sol KCl 10%;
d) kaliemie > 5,5 mEq/l → NU se administrează K$^+$! (în aceste cazuri poate exista totuşi un deficit global de K$^+$ din cauza acidozei severe; la cca 4h după iniţierea terapiei, efectul insulinei şi reducerea acidozei provoacă de

Scanned with OKEN Scanner

obicei o deplasare a K^+ spre sectorul intracelular, iar kaliemia scade, impunînd administrarea de KCl);

N.B. Administrarea de KCl se face doar cînd diureza atinge 40 ml/h.

Administrarea de $NaHCO_3$ este indicată în acidoza severă (pH < 7, RA < 15 mEq/l), în special în caz de hTA (acidoza favorizează colapsul): $NaHCO_3$ 27‰ 500 ml (se opreşte dacă pH creşte la 7,2). Nu se indică de rutină deoarece alcalinizarea rapidă frînează eliberarea tisulară de O_2 de către Hb.

Rezultate: mortalitatea rămîne ridicată (8-10%) – de obicei prin complicaţii.

Factori de rău prognostic:

◊ prăbuşirea TA;
◊ azotemia (IRA prerenală);
◊ coma profundă;
◊ patologia asociată cu deficit funcţional sever de organ.

2.2.1.3. Prevenirea şi combaterea complicaţiilor

Presupune monitorizare atentă şi corecţia la timp a cauzei:

1) Complicaţiile infecţioase sunt sugerate de febră:

- infecţiile respiratorii se combat cu AMOXICLAV (Augmentin);
- infecţiile urinare răspund de obicei la chinolone: NORFLOXACINĂ, PEFLOXACINĂ.

2) Complicaţiile trombotice (favorizate de deshidratare şi hipervîscozitate) necesită profilaxie cu heparine fracţionate (în special pe fond vasculopat):

- coronariene (IMA);
- cerebrale (AVC sau AIT);
- venoase profunde.

3) Dilataţia gastrică acută este sugerată de vărsături hemoragice sau "în zaţ de cafea".

4) Sindromul Mendelsohn (aspiraţie traheobronşică a conţinutului gastric în cursul comei – complicaţie foarte gravă) poate fi prevenit prin aspiraţie gastrică.

5) Edemul cerebral este sugerat de reinstaurarea obnubilării/comei după o revenire pasageră (în ciuda ameliorării tabloului biologic) şi se confirmă prin examenul fundului de ochi; de cauză neclară, mai frecvent la copii, impune administrarea de MANITOL 20% 1 g/kgc i.v. + DEXAMETAZONĂ i.v. 12 mg iniţial, apoi 4 mg/6h; profilaxia ar consta în insulinoterapie low-dose şi în administrarea prudentă a soluţiilor de bicarbonat şi hipotonice.

6) Sindromul de detresă respiratorie este sugerat de dispnee şi hipoxemie persistentă în absenţa unor cauze cardiace sau respiratorii evidente şi în ciuda echilibrării AB.

7) Complicaţiile iatrogene

- suprahidratarea prin exces de fluide – se previne prin monitorizare clinică (diureza, dispneea, auscultaţia bazelor pulmonare) şi hemodinamică (PVC); implică risc de EPA în special la vîrstnici;
- hipoglicemia – consecinţă a supradozajului insulinic în absenţa acoperirii cu glucoză (trecere directă din coma acidocetozică în coma hipoglicemică), se previne prin monitorizare şi asocierea glucozei i.v. cînd glicemia scade la 240 mg/dl; metoda administrării insulinei low-dose prezintă securitate sporită;
- hipokaliemia ($K \leq 3$ mEq/l) – datorată suplimentării insuficiente cu K^+ sau excesului de insulină şi bicarbonaţi, se previne prin monitorizare biochimică (electroliţii) şi ECG (risc de aritmii ventriculare, pînă la FbV!);
- hiperkaliemia (prin supradozaj sau administrare intempestivă de bicarbonaţi) – poate conduce la blocuri a-v şi, în extremis, la oprire cardiacă;
- alcaloza metabolică (prin supradozaj sau administrare intempestivă de bicarbonaţi) – se poate asocia cu hipokaliemie.

2.2.2. Tratamentul comei hiperosmolare

Este mai rară decît coma acidocetozică, dar implică un risc mai mare de deces (pînă la 50% la vîrstnici!) şi asociază adesea semne neurologice de focalizare (tromboze favorizate de hemoconcentraţie); majoritatea pacienţilor sunt vîrstnici, cu diabet necunoscut sau modest (controlat prin dietă ± antidiabetice orale).

2.2.2.1. Aprecierea deficitului lichidian este esenţială.

Clinic:

- colabarea jugularelor;
- hipotensiune ortostatică.

După osmolaritatea plasmei: **deficitul lichidian** = $P_1 - P_2$

$$P_1 = (5 \times P_2 \times C_2)/(3 \times C_1 + 2 \times C_2)$$

în care:

P_1 = greutatea corporală obişnuită a pacientului
P_2 = greutatea actuală
C_1 = presiunea osmotică actuală
C_2 = presiunea osmotică normală (310 mOsm)

2.2.2.2. Corectarea deficitului lichidian – în general cca 10-12 l care vor trebui administraţi în primele 24h (≈ 50% în primele 6h!), cu un debit iniţial (primele 2-3h) de cca 1000 ml/h; nu există un consens în ceea ce priveşte fluidul de utilizat.

În primele 2h:

– NaCl 9‰, dar acesta ar putea agrava hiperosmolaritatea (preferat totuşi de majoritatea terapeuţilor);
– NaCl 4,5‰ (obţinut prin diluarea soluţiei fiziologice 9‰ cu apă distilată în proporţie de 50%); este recomandat mai ales în caz de hipernatremie; critica: hipotonicitatea acestuia ar favoriza fuga lichidului spre celulă (risc de edem cerebral).

Din a 3-a oră – se poate continua cu:

– glucoză 2,5% sau 5%: asocierea de insulină (obligatorie) duce la metabolizarea glucozei şi va avea efect hipotonizant (diluant); se vor adăuga electroliţi după caz;
– sau NaCl 4,5‰ asociat cu 10-30 ml KCl 10%.

N.B. Reluarea diurezei marchează momentul acoperirii deficitului hidric, imprimînd reducerea ritmului de administrare a fluidelor (în caz contrar – risc de EPA!).

2.2.2.3. Insulinoterapia

Este obligatorie, doza curentă fiind de cca 10U/h i.v. (optim cu seringă electrică) pînă la atingerea pragului de

Scanned with OKEN Scanner

240 mg/dL; *ritmul optim de scădere a glicemiei* ar fi de cca 100 mg/dl/h (ritmurile mai rapide implică risc de hTA şi edem cerebral); menţinerea timp de cîteva ore a glicemiei în jurul valorii de 240 mg/dl ar preveni de asemenea edemul cerebral. Adesea este prezentă insulinorezistenţa determinată fie de deshidratare şi hTA (cedează la rehidratare), fie de infecţiile frecvent asociate (prezente în cca 50% cazuri), ceea ce va impune doze crescute de insulină.

2.2.2.4. Corecţia electrolitică

- KCl 10% 10 ml/h – se adaugă în lichidul de perfuzie după primele 2h (odată cu ameliorarea stării de hidratare), sub monitorizare ECG şi a ionogramei sanguine;
- $NaHCO_3$ 14‰ 50 ml la 2h – se poate adăuga în cazurile cu acidoză necorectată prin rehidratare pînă la normalizarea pH.

2.2.2.5. Heparinoterapia este justificată în doze profilactice, existînd un risc crescut de accidente trombotice prin hemoconcentraţie (în special la vîrstnicii cu ateroscleroză cerebrală sau coronariană).

2.2.2.6. Corticoterapia – HHC este recomandabil în cazurile cu hTA şi IRA consecutivă.

2.2.2.7. Antibioterapia este justificată în toate cazurile, infecţiile constituind adesea fie un factor precipitant, fie o complicaţie (teren imunodeficitar).

2.2.3. Tratamentul comei hipoglicemice

Hipoglicemia este consecinţa excesului absolut sau relativ de insulină circulantă (în raport cu nivelul actual al glicemiei).

2.2.3.1. Profilaxia

- educarea pacientului şi a anturajului cu privire la:
  - simptome: semne adrenergice (tremurături, palpitaţii, hipersudoraţie), modificări de comportament (agresivitate sau apatie, aberaţii comportamentale), foame imperioasă ± crampe epigastrice, anxietate
  - factori declanşatori
  - măsuri imediate;
- evitarea factorilor declanşatori:
  - efort fizic excesiv fără a diminua doza de insulină
  - consum etanolic excesiv sau lipsa unui prînz
  - medicamente care interferă cu insulina (ex.: AINS)
  - exces de insulină injectată din eroare (în special la autoadministrarea de către vîrstnici).

2.2.3.2. Tratamentul

a) Hipoglicemia uşoară
- ingestie de zahăr (3 bucăţi sau 3 linguriţe) sau
- suc de fructe concentrat (3 linguri de supă) sau
- dulceaţă (5 linguriţe) sau
- miere (3-4 linguriţe).

b) Coma – **Glucoză 33%** 3-4 fiole i.v. (revenire imediată)
- *în caz de agitaţie psihomotorie cu imposibilitatea administrării i.v.* → GLUCAGON 1 mg i.m. (readuce starea de conştienţă), urmat de administrare orală de glucoză;
- *în caz de comă după insulină-retard sau prin supradozaj de sulfamide orale* (risc de recidivă a comei) → GLUCOZĂ 10% în perfuzie i.v. + injecţii repetate de GLUCAGON.

N.B. 1) ***În caz de dubiu cu privire la etiologia comei la un diabetic cunoscut, se începe prin administrarea a 50 ml Glucoză 33%; coma hipoglicemică se remite, iar coma acidocetozică nu va fi agravată!***

2) Persistenţa comei după normalizarea glicemiei se poate datora unor leziuni cerebrale grave (eventual consecutive hipoglicemiei prelungite sau repetate: edem cerebral şi hemoragii interstiţiale), impunînd examenul fundului de ochi şi consult neurologic.

2.2.4. Tratamentul comei hiperlactacidemice

Rară astăzi, este sugerată de instalarea progresivă de dureri abdominale şi musculare, alterarea stării de conştienţă (obnubilare → comă), hTA, respiraţie acidotică (fără halenă cetonică!) şi confirmată biologic de contrastul dintre acidoza severă (pH < 7,1) şi glicemia normală sau moderat crescută (< 400 mg/dl) cu cetonurie absentă, precum şi de hiperlactacidemie (7 mEq/l).

2.2.4.1. Asigurarea oxigenării tisulare

- asigurarea unei bune ventilaţii + oxigenoterapie (cînd PaO_2 < 50 mm Hg);
- combaterea hTA:
  - umplere vasculară cu soluţii macromoleculare
  - HHC
  - DOBUTAMINĂ 5-6 μg/kgc în caz de sdr. de debit redus.

2.2.4.2. Combaterea acidozei

- $NaHCO_3$ 47‰ 1000 ml/zi i.v. – poate provoca hiperhidratare, de aceea necesită monitorizare clinică şi hemodinamică + asociere de diuretice (Furosemid i.v., după redresarea TA!) pentru asigurarea unei bune diureze;
- THAM 500 ml în 4h;
- epurarea extrarenală (dializa cu bicarbonat) pare a fi soluţia ideală;
- insulinoterapia: 6 U/h (preferabil cu seringă electrică).

Profilaxie: administrarea biguanidelor doar în cazul absenţei:
- oricărui deficit funcţional renal, hepatic sau cardiac;
- oricărei cauze de hipoxie tisulară.

2.2.5. Tratamentul complicaţiilor infecţioase

Gravitatea complicaţiilor infecţioase constă în tendinţa de a dezechilibra diabetul pînă la acidocetoză; pe de altă parte, dezechilibrarea diabetului favorizează infecţiile.

1. trecerea pe insulină ordinară;
2. dietă necetogenă – reducerea lipidelor şi proteinelor + creşterea glucidelor (concomitent cu suplimentarea dozei de insulină);
3. antibioterapie promptă, rapidă şi energică, folosind asocieri medicamentoase sinergice, dată fiind rezistenţa microbiană, deficitul de apărare şi tendinţa la supuraţie (dar atenţie la nefrotoxicitate!) + tratament antimicotic asociat.

N.B. Atenţie la posibila etiologie TBC!

Scanned with OKEN Scanner

2.2.6. Terapia complicaţiilor macroangiopatice

Necesită, înainte de toate, o echilibrare cît mai bună a diabetului (cu evitarea picurilor hipo- şi hiperglicemice), la care se asociază măsurile terapeutice uzuale, ţinînd cont că gravitatea poate fi subevaluată prin lipsa (atenuarea) durerii din cauza neuropatiei senzitive:

2.2.6.1. Cardiopatia ischemică

Beneficiază de întregul arsenal terapeutic expus la capitolul respectiv, inclusiv tratamentul intervenţional (chirurgical sau nechirurgical). Adeseori suferinţa miocardică consecutivă macroangiopatiei este amplificată de microangiopatie, neuropatie vegetativă şi miocardopatie dismetabolică şi diselectrolitică, ceea ce face evoluţia mai capricioasă.

2.2.6.2. Arteriopatia membrelor inferioare

Şi în acest caz, în patogenia alterărilor histopatologice şi a deficitului funcţional se pot intrica factori neuropatici.

Tratamentul medical va asocia:

1) antiagregante plachetare: ASPIRINĂ sau TICLOPIDINĂ;
2) normolipemiante – inhibitori ai HMG-CoA-reductazei (statine);
3) amelioratoare rheologice:
   - DOBESILAT 1 cp (250 mg) × 3/zi (intraprandial)
   - PENTOXIFILINĂ 200-600 mg/zi (1 dg = 100 mg) per os sau parenteral:
     - i.m. (profund) 1-2 f/zi (1 f = 100 mg)
     - i.v. lent (5') 1-2 f/zi (cu pacientul în clinostatism pentru a evita hTA cauzată de efectul arteriolodilatator asociat)
     - i.v. perfuzie (în 250 ml NaCl 9‰) 100 mg în 90', crescînd doza progresiv pînă la 300 mg/zi
     - intraarterial (100 mg solvite în 50 ml de NaCl 9‰) crescînd doza progresiv pînă la 300 mg/zi;
4) vasodilatatoare (vezi tratamentul arteriopatiilor).

Tratamentul intervenţional va fi de preferinţă restaurator (chirurgical sau angioplastic), în extremis – în caz de gangrenă – amputaţie în ţesut sănătos (cicatrizarea fiind dificilă).

2.2.6.3. Arteriopatia cerebrală

Impune aceleaşi măsuri terapeutice ca şi în cazul pacienţilor non-diabetici.

2.2.6.4. Nefropatia diabetică

Controlul metabolic al diabetului constituie cheia de boltă a prevenirii şi terapiei nefropatiei.

Starea rinichiului fiind determinantă pentru prognosticul vital, se impun măsuri încă din stadiile incipiente (proteinurie sub 300 mg/24h):

1) Dieta hipoproteică (0,75 g/kgc/zi) trebuie introdusă încă din stadiile incipiente (microalbuminuric), necesarul caloric fiind realizat prin creşterea glucidelor cu preţul creşterii dozei de insulină (pentru a evita catabolismul proteic endogen). Cercetarea microalbuminuriei trebuie făcută cel puţin anual pentru a-i surprinde apariţia.
2) Inhibitorii ECA (CAPTOPRIL 75 mg/zi, ENALAPRIL 10-20 mg/zi) sunt recomandaţi chiar în absenţa HTA (!) deoarece, scăzînd presiunea glomerulară, reduc proteinuria.
3) Controlul TA se impune chiar atunci cînd valorile acesteia sunt în zona de graniţă (impun terapie medicamentoasă); *obiectivul-ţintă al terapiei este de a aduce TA la valori optimale* (sub 120/80) !:
   - inhibitori ECA (vezi mai sus)
   - calciumblocanţi dihidropiridinici
     - NIFEDIPINĂ 40-60 mg/zi (de preferinţă retardizată)
     - AMLODIPINĂ 5-10 mg/zi (avantaj: priză unică/zi)
   - betablocante selective: ATENOLOL 50-100 mg/zi (la pacienţii care nu sunt trataţi cu insulină).

In extremis, în faza preteminală a IRC, tratamentul substitutiv (hemodializa sau – la pacienţii sub insulinoterapie – mai bine dializa peritoneală) şi transplantul renal sunt astăzi metode de rutină.

2.2.6.5. Retinopatia diabetică

Subliniem rolul deosebit al angiografiei cu fluoresceină şi al stereofotografiei în depistarea leziunilor incipiente; controlul fundului de ochi în DZ tip 2 trebuind să fie efectuat anual.

1) Controlul metabolic al diabetului (atît glucidic, cît şi lipidic!) este şi în acest caz esenţial pentru prevenirea şi terapia acestei complicaţii; reacţiile hipoglicemice trebuie prevenite (ca şi creşterile hiperglicemice) deoarece favorizează hemoragiile retiniene.
2) Controlul TA pentru prevenirea apariţiei sau agravării hemoragiilor retiniene.
3) Ameliorarea rheologică a microcirculaţiei (DOBESILAT).
4) Trofice vasculare (DIFEBIOM 1 cp = 100 mg × 3/zi, vitamina C şi P).
5) Antiagregante plachetare (ASPIRINĂ, TICLOPIDINĂ).
6) Antioxidante (TRIMETAZIDINĂ 20 mg × 2-3/zi).
7) Tratamentul chirurgical
   - fotocoagularea laser este indicată la apariţia vaselor de neoformaţie, microanevrismelor, hemoragiilor şi edemului (exsudativ şi ischemic);
   - crioterapia – în caz de eşec sau contraindicaţie (cataractă, hemoragii în vitros) a fotocoagulării laser în tratamentul neovascularizaţiei;
   - vitrectomia – în caz de hemoragii în vitros.

2.2.6.6. Neuropatia diabetică

Echilibrarea diabetului şi insulinoterapia (chiar atunci cînd forma clinică nu o impune) sunt condiţii esenţiale.

1) Tratamentul durerii:
   - CODEINĂ (drogul de elecţie) ≈ 150 mg/zi;
   - AINS: INDOMETACIN, ASPIRINĂ, FENILBUTAZONĂ;

în caz de eşec
   - CARBAMAZEPINĂ 1 cp = 200 mg × 3/zi
   - IMIPRAMINĂ 1 cp = 25 mg × 3/zi

dar ambele accentuează hTA şi favorizează retenţia de urină.

2) Vitaminoterapia B – cîte 1 f/zi × 10 zile/lună:
   - B_1 100 mg/zi
   - B_6 250 mg/zi

Scanned with OKEN Scanner

– B_{12} 1000 γ/zi

sau preparate combinate de tip Milgama – 1 cps = 40 mg bentofotiamină (vit. B_1 liposolubilă) + 90 mg piridoxină + 250 μg ciancobalamină × 3/zi.

3) ACIDUL ALFA-LIPOIC (Thiogamma) – ar creşte protecţia antioxidantă (înlăturînd ROL) şi utilizarea glucozei de către neuroni, ameliorînd viteza de conducere; se administrează 1 f = 20 ml = 600 mg (solvită în 150 ml SF) în perfuzie i.v. (în 20') × 15 zile, apoi p.o. 600 mg × 3/zi × 6 luni.

4) Combaterea diareei:
- DIFENOXILAT 10-20 mg/zi + ATROPINĂ 3-4 mg/zi p.o. (Diarsed – 1 cp = 2,5 mg difenoxilat + 0,5 mg atropină);
- LOPERAMIDĂ (Imodium) 1 linguriţă/10kgc/zi sau 2 cp iniţial (1 cp = 1 mg), apoi cîte 1 cp la fiecare scaun moale, fără a depăşi 8 mg/zi; în caz de supradozaj (somnolenţă, depresie respiratorie) – NALOXONĂ;
- FENITOINĂ 100 mg × 4/zi;
- Tra Belladonnae 10 pic × 3/zi.

5) Combaterea gastroparezei: METOCLOPRAMIDĂ 10-20 mg × 3/zi.

6) Combaterea hipotensiunii ortostatice:
- D-H-ERGOTAMINĂ 10-20 mg/zi;
- FLUDROCORTIZON (Astonin-H) 1 cp = 0,1 mg/zi.

7) Combaterea efectelor parezei vezicale: micţiune la fiecare 2-3h (pentru a preveni suprainfecţia), asistată (apăsare în hipogastru pentru a favoriza golirea completă a vezicii); se mai pot folosi metode balneofizioterapice: electrostimulare, ionizări cu vitamina B_1 + xilină, mofete etc.

3. TRATAMENTUL DIABETULUI ÎN SITUAŢII SPECIALE

3.1. Diabetul la gravide

3.1.1. Diabetul gestaţional

3.1.1.1. **Dieta** va fi adaptată la necesităţile speciale ale sarcinii:
- ◊ aport caloric = 35 cal/kgc;
- ◊ glucide = 45-55%;
- ◊ proteine = 20-25% (1,5 g/kgc);
- ◊ lipide = 30-35%.

Aportul caloric (respectiv glucidic) se repartizează în 3 prînzuri + 3 gustări (ultima chiar înainte de culcare pentru a preveni riscul hipoglicemic).

Se suplimentează aportul de calciu, acid folic, fier.

În caz de acidocetoză, se reduc grăsimile şi se suplimentează glucidele.

3.1.1.2. **Medicaţia** orală este contraindicată, la nevoie introducîndu-se insulinoterapia (optim prin pompă portabilă).

3.1.2. Sarcina la bolnave diabetice cunoscute (cu DZ tip 1)

Este recomandabil să se treacă la insulinoterapie optimizată încă înaintea concepţiei:
- metoda cu injecţii multiple: cîte o doză de insulină rapidă înaintea fiecărui prînz (mese principale) + o doză de insulină semilentă înaintea mesei de seară;
- metoda cu pompă portabilă – condiţie: autosupraveghere atentă a glicemiei pentru ajustarea cotidiană a dozei.

N.B. În primul trimestru de sarcină necesarul de insulină scade, iar în ultimele două trimestre creşte (cu cca 1,2 U/kgc) comparativ cu nivelul pregestaţional.

3.2. Diabetul în perioada perioperatorie

- echilibrare cît mai corectă preoperator (în cazul intervenţiilor "la rece" este preferabil un control atent, de durată, cu ajutorul hemoglobinei glicozilate sau a carnetului de supraveghere);
- se utilizează exclusiv insulină rapidă;
- se evită hipoglicemiile intra- şi postoperatorii prin aplicarea insulinoterapiei optimizate (cu pompă sau injecţii multiple);
- efectuarea unui bilanţ preoperator vizînd:
  - starea aparatului cardiovascular (TA, ECG, Echo)
  - starea aparatului renal (uree, creatinină, sumar de urină, urocultură)
  - starea sistemului sanguin (Hb, Ht, TS, TC, TP);
- evitarea aşteptării pe lista de intervenţii a zilei (pentru a evita variaţiile glicemiei şi insulinemiei);
- monitorizarea glicemiei, electroliţilor (Na^+, K^+, Cl^-) şi echilibrului acido-bazic (RA, pH), cu menţinerea unei linii de perfuzie continuă cu NaCl 9‰ sau glucoză 5% sau 10% tamponată cu insulină (1 U la 2 g glucoză în DZ tip 1, respectiv 1 U la 3 g glucoză în DZ tip 2);
- alimentaţia pe cale orală se reintroduce imediat ce pacientul recapătă toleranţa digestivă (respectiv permisiunea de a se alimenta pe această cale în cazul intervenţiilor pe tubul digestiv); iniţial, se vor evita alimentele cetogene, preferîndu-se cele lichide/semilichide (ceaiuri, lapte, griş cu lapte, supe limpezi, mucilagiu de orez, apoi budinci, sufleuri, piureuri, orez, fructe); în cazul intoleranţei digestive, alimentaţia se va face pe sondă nazogastrică.

3.3. Diabetul insulino-rezistent

Insulinorezistenţa reprezintă imposibilitatea de a normaliza glicemia cu doze care la alţi subiecţi ar provoca accidente severe hipoglicemice.

Evaluarea insulinorezistenţei:
- teste directe:
  - testul de toleranţă la insulina administrată i.v. (bolus) → răspuns hipoglicemic nul, mic sau/şi tardiv;
- teste indirecte:
  - testul de supresie a producţiei de insulină → lipsa de răspuns la adrenalină/propranolol sau somatostatină
  - clampul euglicemic hiperinsulinemic măsoară cantitatea de glucoză necesară menţinerii normoglicemiei la administrarea de insulină exogenă.

Scanned with OKEN Scanner

3.3.1. Diabetul insulinodependent (tip 1)

Dozele depăşesc 2 U/kgc/zi (pot ajunge la 1000 U/zi!), fenomenul fiind de obicei legat de prezenţa anticorpilor anti-insulinici. Se impun:

1) mai multe administrări zilnice de insulină rapidă;
2) tratament asociat cortizonic şi imunodepresor.

3.3.2. Diabetul insulino-necesitant

Se asociază de multe ori cu o greutate corporală excesivă. Este vorba adesea de fapt nu de o veritabilă insulinonecesitanţă (ex.: infecţii, traumatisme accidentale sau chirurgicale), ci de o insulinoterapie abuzivă (cazuri fără AHC semnificative, cu hiperglicemie moderată sub 2,5 g/l, fără microangiopatie, obezi la care testul cu glucagon arată o bună rezervă endogenă de peptid C) şi la care o dietă severă hipocalorică (1000 cal/zi) normalizează glicemia.

Măsuri: dietă hipocalorică + METFORMIN (ameliorează eficienţa insulinei endogene).

REALIZĂRI TERAPEUTICE RECENTE ŞI DIRECŢII DE CERCETARE

I. Sintetizarea insulinei de tip uman prin inginerie genetică.

II. Administrarea insulinei în perfuzie continuă cu ajutorul pompei de insulină stand-by sau demand (conform glicemiei) care pot fi externe (pe cale peritoneală) sau implantabile. Componente: captor de glucoză – analizor coordinator – efector (pompa propriu-zisă). Efect: scade necesarul de insulină (ameliorează sensibilitatea receptorilor periferici).

III. Tratamentul imunodepresiv cu Ciclosporină în DZ tip 1 primitiv, recent diagnosticat, ar conduce la remisiune completă în 25% din cazuri; 50% dintre pacienţi ar putea întrerupe insulinoterapia dacă Ciclosporina ar fi administrată în primele 6 săptămini următoare primo-diagnosticării. Risc: nefrotoxicitate. *Remisiunea diabetului* = oprirea insulinoterapiei la un pacient tînăr (15-35 de ani) cu DZ tip 1 de descoperire recentă (sub 6 luni), timp de minimum 3 luni, cu menţinerea unui bun echilibru metabolic numai prin dietă şi antidiabetice orale.

IV. Punerea la punct a unor substanţe care să scadă nivelul hiperglicemiei prin: inhibarea neoglucogenezei hepatice (Mercaptopicolinat, Dicloracetat), împiedicarea absorbţiei intestinale a glucozei (Fluordizina) sau creşterea eliminării urinare a acesteia.

V. Injectarea intraperitoneală de insule Langerhans microcapsulate care sunt permeabile la substanţele micromoleculare (glucoză, insulină), dar nu şi la cele macromoleculare (Ac), au o rază de 200 μ şi sunt înglobate într-un gel solid de alginat de calciu, formînd globule care sunt învelite în straturi succesive dintr-o substanţă care realizează membrane semipermeabile; ulterior, prin tratare cu citrat de sodiu, alginatul de calciu solid trece în alginat de sodiu lichid, insulele plutind liber. Experimental, la 2 ani după injectarea intraperitoneală, 90% din celulele Langerhans erau viabile şi funcţionale, inclusiv cele provenite din heterografe (imunoizolare).

VI. Transplantul de pancreas este indicat în special la pacienţii cu IRC (grefă dublă: pancreas + rinichi). Dezavantaje: depresia secundară Ciclosporinei – risc infecţios, carcinogen, nefrotoxic şi preţ de cost ridicat (cca 5000-8000 $/an). Recentul progres realizat în prevenirea rejetului de grefă prin asocierea Ciclosporină + Ketoconazol permite reducerea cu 70% a dozei de Ciclosporină (cost anual de numai 1000 $).

VII. Transplantul de insule Langerhans de la embrion uman (sau de celule β tratate in vitro pentru a le face non-imunogene = imunoalterare).

VIII. Administrarea seara de analogi somatostatinici care scad concentraţia plasmatică de glucagon şi STH reducînd nivelul hiperglicemiei (în special cea matinală precoce – efectul Dawn).

IX. Administrarea insulinei per os – protejarea ei faţă de fermenţii digestivi prin utilizarea de surfactanţi, inhibitori enzimatici sau prin încapsularea în vezicule cu pereţi lipidici (liposomi); speranţele se îndreaptă către gelule cu microemulsii de ulei în apă, faza apoasă conţinînd insulină + inhibitori de protează, iar faza lipidică lecitină + AGL + colesterol în aceeaşi proporţie ca în chilomicroni.

Scanned with OKEN Scanner

43. TULBURĂRILE ACIDO-BAZICE ŞI HIDRO-ELECTROLITICE

Echilibrul acido-bazic este una din componentele importante ale homeostaziei mediului intern, esenţială vieţii.

RAPEL FIZIOLOGIC

Organismul este supus zilnic unei încărcări acide importante datorită:

1. metabolismului mitocondrial, responsabil de producerea de CO_2 (13.000-16.000 mmol/zi) şi deci de H_2CO_3;
2. formării de acizi nevolatili (în afara metabolismului celular) care se disociază eliberînd protoni (≈ 60 mmol/zi).

Protonii provin, în condiţii fiziologice, din catabolismul aminoacizilor; în condiţii patologice, cînd glucidele şi acizii graşi sunt metabolizaţi incomplet (din cauza hipoxiei, a deficitului de insulină) sau cînd se formează anioni nemetabolizabili prin degradarea unor substanţe toxice (metanol, etilen-glicol, toluen), se vor produce protoni în exces.

Aportul alimentar şi metabolismul normal generează cca 1 mmol de H^+/kgc/zi care sunt excretaţi prin rinichi.

Menţinerea unei concentraţii sanguine normale a protonilor (pH) este esenţială deoarece:

- activitatea enzimatică optimă se desfăşoară la pH = N;
- excesul de protoni este toxic deoarece aceştia se pot lega de proteine, alterîndu-le structura şi funcţia;
- modificările de pH perturbă metabolismul celular, permeabilitatea membranară şi echilibrul hidro-electrolitic.

Tulburările acido-bazice se definesc prin modificările concentraţiilor sanguine de ioni de H^+, bicarbonaţi şi acid carbonic, asociate în diverse moduri; concentraţia de H_2CO_3 este direct dependentă de presiunea parţială a CO_2 ($PaCO_2$): **H_2CO_2 (mmol/l) = 0,03 CO_2/mm Hg).**

1. Valorile plasmatice normale

- concentraţia de ioni H^+ = 40 ± 2 nmol/l (corespunzător unui pH = 7,40 ± 0,02);
- concentraţia de ioni HCO_3^- = 23-28 mmol/l;
- concentraţia de H_2CO_3 = 1,08-12 mmol/l (corespunzînd unei $PaCO_2$ = 36-40 mm Hg).

Relaţia dintre aceste trei variabile este dată de ecuaţia *Henderson-Hasselbach*:

$$pH = 6,1 + \log (HCO_3^-/H_2CO_3)$$

În practica obişnuită, pentru urmărirea echilibrului acido-bazic, se măsoară conţinutul total al plasmei în CO_2 (*rezerva alcalină*) constituit din suma de CO_2 produs prin disocierea bicarbonaţilor şi din CO_2 din compoziţia H_2CO_3. Bicarbonatemia reprezintă circa 95% din totalitatea CO_2 plasmatic, atît la normali, cît şi în majoritatea cazurilor patologice (doar în acidoza mixtă extremă scade la 90% şi chiar mai puţin).

2. Mecanismele de menţinere a stabilităţii pH-ului sanguin

- sistemele tampon intracelulare şi extracelulare (cel mai important fiind sistemul bicarbonat/acid carbonic extracelular);
- controlul respirator al $PaCO_2$ (şi deci conţinutul sanguin în H_2CO_3);
- controlul renal al excreţiei de H^+ şi HCO_3^-.

2.1. Reglarea concentraţiei de CO_2

Producţia celulară de CO_2 este de cca 15.000 mmol în 24h; CO_2 difuzează rapid datorită gradientului de presiune dintre ţesuturi şi plasmă.

Datorită slabei solubilităţi a CO_2, o cantitate mică (≈ 5%) este transportată în stare dizolvată de către plasmă; această fracţie se apreciază prin măsurarea $PaCO_2$.

Formarea de bicarbonat din CO_2 în plasmă este limitată în absenţa anhidrazei carbonice (care facilitează reacţia $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3$); în plus, plasma are o capacitate mică de neutralizare a ionilor H^+ formaţi.

Majoritatea CO_2 intră în hematii care conţin atît anhidrază carbonică, cît şi Hb (aceasta din urmă cu capacitate importantă de tamponare); aici, o parte din CO_2 rămîne dizolvat în lichidul intracelular, o parte va participa la reacţia $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3$ (ionii H^+ vor fi tamponaţi de Hb), iar o altă parte va forma carbamaţii de Hb. O parte din bicarbonat părăseşte hematiile (la schimb cu clorul plasmatic).

Scanned with OKEN Scanner

Concentrația CO_2 în plasmă depinde de eficiența ventilației pulmonare, eliminarea respiratorie fiind facilitată de extrema permeabilitate pentru CO_2 a membranei alveolei capilare. Controlul ventilației este asigurat de chemoreceptorii bulbari (sensibili la $PaCO_2$ și la variațiile pH-ului sanguin); chemoreceptorii periferici (sino-carotidieni și cardio-aortici) au un rol secundar în controlul ventilației, fiind sensibili doar la PaO_2. Diminuarea ventilației provoacă retenție de CO_2 și acidoză respiratorie, în timp ce hiperventilația (prin stimularea chemoreceptorilor sensibili la hipoxemie) provoacă alcaloză respiratorie. Rolul aparatului respirator de corectare a deficitului tisular de O_2 primează asupra rolului de control asupra echilibrului acido-bazic.

2.2. Rolul rinichiului în controlul acidului acido-bazic

Protonii sunt tamponați prin intermediul a două mari sisteme: proteinele în sectorul intracelular și bicarbonații în sectoarele intra și extracelular.

2.2.1. Rolul în reglarea concentrației de HCO_3^-

Rinichiul intervine în menținerea concentrației sanguine de bicarbonați printr-un dublu mecanism:

2.2.1.1. Reabsorbția tubulară (practic totală) **a bicarbonaților din filtratul glomerular** (cca 4500 mmol/zi) se realizează prin simplă difuziune (la nivelul tubului proximal ≈ 90%) sau prin schimb cu clorul (la nivelul tubului colector medular ≈ 10%).

2.2.1.2. Generarea "de novo" a cca 60 mmol de HCO_3^- care reconstituie stocul de bicarbonați consumat zilnic.

În lichidul tubular HCO_3^- filtrat se combină cu H^+ secretat formînd H_2CO_3; acesta se disociază în H_2O și CO_2 care sunt reabsorbite în celulele tubulare unde se vor combina formînd H_2CO_3; acesta se va disocia în H^+ și HCO_3^-; bicarbonatul se reabsoarbe și ajunge în capilarele peritubulare.

La nivelul tubului proximal, anhidraza carbonică prezentă la nivelul marginii în perie permite disocierea și formarea H_2CO_3 intraluminal și intracelular. La nivelul segmentelor distale ale nefronului anhidraza carbonică lipsește, astfel că, pentru o secreție mică de H^+, concentrația HCO_3^- și H^+ crește mult.

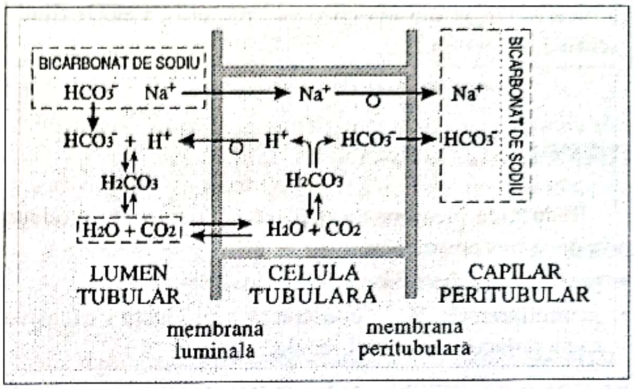


Figura 43.1
Mecanismul reabsorbției tubulare a bicarbonaților

2.2.2. Rolul în excreția de protoni

Majoritatea ionilor de H^+, fiind formați zilnic, sunt legați de sistemele tampon, reprezentate în special de:

- **sistemul tampon acid fosforic disodic – acid fosforic monosodic** (aciditatea titrabilă): $PO_4HNa_2 + H^+ \rightarrow PO_4H_2Na + Na^+$ (10-40 mmol de H^+ sunt eliminați zilnic sub această formă);
- **amoniacul** – bază foarte puternică, formată în celulele tubulare renale – difuzează pasiv în urină și se combină cu H^+ formînd amoniu (NH_4^+) – compus polar incapabil de a traversa membranele celulare (30-50 mmol de H^+ sunt eliminați zilnic sub această formă).

A. TULBURĂRILE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Acidoza = proces care tinde să ridice concentrația H^+ (scăderea pH).

Conform *ecuației Henderson-Hasselbach*, acidoza se poate produce prin două mecanisme:

- ♦ scăderea concentrației HCO_3^- în sectorul extracelular (inclusiv plasmatic) = **ACIDOZA METABOLICĂ** – se caracterizează prin **pH ↓ + $PaCO_2$ ↓**;
- ♦ creșterea $PaCO_2$ = **ACIDOZA RESPIRATORIE** – se caracterizează prin **pH ↓ + $PaCO_2$ ↑**.

Alcaloza = proces care tinde să scadă concentrația H^+ în sectorul extracelular.

Poate fi de asemenea produsă prin două mecanisme:

- ◊ creșterea concentrației HCO_3^- în sectorul extracelular = **ALCALOZA METABOLICĂ** (**pH ↑ + HCO_3^- ↑**);
- ◊ scăderea $PaCO_2$ = **ALCALOZA RESPIRATORIE** (**pH ↑ + $PaCO_2$ ↓**).

Scanned with OKEN Scanner

I. ACIDOZA METABOLICĂ

DEFINIŢIE: tulburare a echilibrului acido-bazic caracterizată prin scăderea concomitentă a pH-ului (< 7,38) şi a bicarbonaţilor plasmatici (< 22 mmol/l), $PaCO_2$ fiind scăzută (< 36 mm Hg).

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Reducerea bicarbonaţilor plasmatici se poate produce prin două mecanisme:

- pierderea de bicarbonaţi (digestivă sau renală);
- acumularea de H^+ – consecinţă a producţiei excesive sau a reducerii excreţiei renale.

Reacţia organismului are loc în trei etape:

1) Tamponarea

Concentraţia de bicarbonaţi scade fie primitiv, fie secundar tamponării aciditătii crescute.

Reducerea bicarbonaţilor plasmatici este atenuată prin coparticiparea sistemelor tampon celulare (Hb, fosfaţi, proteine) capabile să neutralizeze aproape 50% din sarcina acidă; în caz de suprasarcină acidă cronică vor interveni şi sistemele tampon osoase.

2) Adaptarea respiratorie

Conform ecuaţiei Henderson-Hasselbach, diminuarea $PaCO_2$ întîrzie şi atenuează scăderea pH-ului.

Compensarea respiratorie este consecinţa unei hiperventilaţii alveolare care creşte eliminarea respiratorie de CO_2 şi scade $PaCO_2$; acest răspuns este rapid, dar nu atinge un nivel stabil decît în 6-12h. Hiperventilaţia se produce consecutiv scăderii pH-ului în LCR şi lichidul interstiţial cerebral. Valoarea acestei adaptări este calculabilă: pentru o scădere a HCO_3^- de 1 mmol, $PaCO_2$ scade cu 1,1-1,4 mm Hg; scăderea $PaCO_2$ nu poate fi peste 10 mm Hg.

În cazul în care nu există concordanţă între scăderea HCO_3^- şi cea a $PaCO_2$, este vorba despre o tulburare mixtă (mecanism respirator asociat celui metabolic).

3) Compensarea renală

Intervenţia rinichiului se produce iniţial (primele două zile) prin creşterea moderată a excreţiei aciditătii titrabile şi a secreţiei de amoniu, iar ulterior (zilele 4 şi 5) prin creşterea considerabilă a producţiei de amoniu; bicarbonatemia nu se normalizează însă decît după dispariţia cauzei.

Efectul asupra metabolismului potasiului

Hiperkaliemia survine în acidoza metabolică consecutiv influxului intracelular de H^+ la schimb cu K^+ şi Na^+. Concentraţia K^+ seric creşte cca 0,1-0,9 mmol/l (în medie 0,5 mmol/l) pentru o scădere cu 0,10 a pH-ului. Hiperkaliemia nu se însoţeşte obligatoriu de creşterea K^+ total, putînd coexista chiar cu depleţia de K^+ (!).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA ACIDOZEI METABOLICE

1.1. Prezumţia clinică

Simptomatologia variază în funcţie de cauză, rapiditatea instalării, durata acidozei şi de eventualele anomalii electrolitice asociate (hiperkaliemia). Apare de obicei în acidoza metabolică acută, rareori în cea cronică.

Tulburări respiratorii:

- dispnee de efort apoi
- dispnee continuă, profundă, amplă, eventual cu pauze (Küssmaul) = hiperventilaţie; survin la pH < 7,2;
- în acidozele extreme ventilaţia diminuă pînă la stop.

Tulburări neuropsihice: confuzie → dezorientare → comă (legate de scăderea pH-ului în LCR, tulburările de osmolaritate etc.).

Tulburări cardiovasculare:

- hTA (prin efect inotrop negativ şi vasoplegie arteriolară care, asociate cu venoconstricţia concomitentă, pot precipita EPA); survin la pH < 7,15;
- aritmii (EsV, FbV → stop cardiac) prin efectul hipervolemiei asociate.

1.2. Confirmarea biologică

- pH < 7,36;
- bicarbonatemia < 22 mmol/l;
- $PaCO_2$ < 36 mmHg.

N.B. Dacă pH-ul rămîne normal, acidoza este compensată; dacă pH < N, acidoza este decompensată (pH < 7,36 corespunde la o concentraţie a H^+ > 44 mmol/l); cînd bicarbonaţii scad < 10 mmol/l, decompensarea este regula.

2. DIAGNOSTICUL ETIOPATOGENIC

Determinarea *găurii anionice plasmatice* este obligatorie, permiţînd încadrarea în acidoză cu gaură normală sau crescută.

Electroneutralitatea impune egalitate între sarcinile cationice (+) şi cele anionice (-):

Na^+ + cationi nedozaţi = Cl^- + HCO_3^- + anioni nedozaţi ⇒

$Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ = anioni nedozaţi – cationi nedozaţi

Diferenţa obţinută corespunde *găurii anionice* (N = 8-16 mEq/l, în medie = 12 mEq/l).

Detaliat se poate nota:

Anioni nedozaţi (mEq/l)		Cationi nedozaţi (mEq/l)	
Proteine	15	K^+	4,5
Fosfaţi	2	Ca^{2+}	5
Sulfaţi	1	Mg^{2+}	1,5
A. organici	5		
Total = 23		Total = 11	

Scanned with OKEN Scanner

2.1. Acidozele metabolice cu gaură anionică crescută (≥ 18 mEq/l) se caracterizează prin acumularea de alţi acizi decît HCl sau H_2CO_3 şi reflectă reţenţie anormală de fosfaţi, sulfaţi, acizi organici sau prezenţa de toxice endogene; se însoţesc de cloremie normală sau moderat scăzută.

2.1.1. Cetoacidozele

2.1.1.1. Cetoacidoza diabetică este determinată de acumularea de cetoacizi (aceto-acetic, β-hidroxibutiric) rezultaţi din oxidarea incompletă a acizilor graşi consecutivă carenţei de insulină.

2.1.1.2. Cetoacidoza alcoolică – prin perturbarea oxidării AGL la nivel hepatic (blocarea ciclului Krebs).

2.1.1.3. Cetoacidoza de starvaţie – lipsa glucozei determină hipercatabolism lipidic cu acidocetoză (acelaşi mecanism în caz de vărsături incoercibile).

2.1.2. Acidozele lactice

Survin în special în stările de şoc cu hipoxemie (acumularea de acid lactic fiind consecinţa anaerobiozei) şi în general în toate situaţiile cu hipoxemie severă (excesul de acid piruvic consecutiv insuficienţei ciclului Krebs în condiţii de glicoliză anaerobă se converteşte în acid lactic): anemii severe, intoxicaţii cu CO.

Alte cauze:
- insuficienţa hepatocelulară severă;
- intoxicaţia cu biguanide;
- deficitul enzimatic în thiamină;
- deficienţele enzimatice congenitale (fructoză-6-difosfatază, piruvat carboxilază, piruvat dehidrogenază);
- glicogenoza.

2.1.3. Intoxicaţiile cu substanţe acide

- metanol → se transformă în acid formic;
- etilenglicol (antigel) → se scindează în acid oxalic, acid glicoxalic, acid formic;
- acid salicilic → blochează metabolismul glucidic, cu acumulare de acid lactic, acid piruvic etc.

2.1.4. Insuficienţa renală cronică severă

Reducerea masei nefronilor funcţionali cu ClCr < 30 ml/min se însoţeşte de acidoză consecutiv:
- reducerii producţiei de NH_3 (ceea ce limitează excreţia de H^+);
- reducerii reabsorbţiei de bicarbonaţi;
- retenţiei de fosfaţi, sulfaţi, acizi organici.

O parte din H^+ este neutralizată de sistemele tampon osoase, contribuind la progresia osteodistrofiei renale.

Mecanismul esenţial este scăderea producerii de NH_3 (proporţională cu reducerea numărului nefronilor funcţionali). Gaura anionică este determinată de retenţia de fosfaţi, sulfaţi, acizi organici (cloremie normală sau scăzută).

2.2. Acidozele metabolice cu gaură anionică normală – întotdeauna hipercloremice – sunt cauzate de pierderea de bicarbonaţi sau de insuficienta excreţie a H^+, cu consum de bicarbonaţi (fără retenţie de acizi organici sau minerali).

2.2.1. Acidoza prin pierderi digestive exagerate (marile diarei infecţioase sau prin exces de purgative, fistulele intestinale şi pancreatice). Secreţiile digestive fiind bogate în HCO_3^- şi K^+, incapacitatea colonului de a le reabsorbi conduce la acidoză metabolică hipercloremică, cu pH urinar scăzut (< 5,3). Hipokaliemia, acidoza şi hiperaldosteronismul (secundar depleţiei hidrosodate) stimulează puternic excreţia renală de NH_4.

2.2.2. Acidoza din alimentaţia parenterală

Prin metabolizare, soluţiile de aminoacizi cationici (lizină, arginină, histidină) administrate vor elibera cantităţi crescute de H^+ tamponate de HCO_3^-; anionul de însoţire fiind clorul, acidoza va fi hipercloremică.

Asocierea de emulsii de grăsimi (care au de asemenea potenţial acidifiant) ca şi de soluţii de fructoză (care creşte lactacidemia) amplifică acidoza.

2.2.3. Acidoza prin administrare iatrogenă de HCl

Administrarea de HCl (pentru combaterea hipoaciditaţii), clorură de amoniu (care eliberează HCl prin metabolizare hepatică) sau substanţe clorhidrate poate de asemenea conduce la acidoză hipercloremică.

2.2.4. Acidozele tubulare sunt consecinţa unui deficit de reabsorbţie sau regenerare a bicarbonaţilor. Evoluează în contextul unei filtrări glomerulare normale. Se deosebesc mai multe tipuri:

2.2.4.1. Acidoza tubulară proximală (tip II)

Derivă din incapacitatea tubului contort proximal de a reabsorbi bicarbonaţii din filtratul glomerular şi de a readuce bicarbonatemia la normal (≈ 26 mmol/l). Se poate însoţi de tulburarea reabsorbţiei proximale şi a altor substanţe: glucoză, aminoacizi, fosfor, acid uric – ca în sdr. Fanconi.

Tablou biologic:
- hipercloremie;
- hipokaliemie (sau normokaliemie);
- pH urinar scăzut;
- gaură anionică normală.

Cauze:

a) la copil:
- sdr. Fanconi
- boală Wilson
- tirozinoze
- cistinoze
- intoleranţă la fructoză

b) la adult:
- mielom multiplu
- amiloidoză
- boala lanţurilor uşoare
- sdr. Sjögren
- transplant renal.

2.2.4.2. Acidoza tubulară distală (tip I clasic)

Derivă din incapacitatea tubului colector de a excreta H^+ în cantitate suficientă, ceea ce scade secreţia acidă sub

Scanned with OKEN Scanner

nivelul de producţie a sîngelui.

Tablou biologic:
- pH urinar crescut (> 6);
- amoniurie scăzută;
- aciditate titrabilă scăzută.

2.2.4.3. Acidoza tubulară combinată (proximală şi distală, tip III)

2.2.4.4. Acidoza tubulară hiperkaliemică (tip IV)

Derivă dintr-un deficit de secreţie a ionilor de H^+ şi K^+, cu deficit de amoniogeneză şi amoniurie.

Tablou biologic:
- pH urinar crescut;
- amoniurie scăzută;
- kaliemie crescută.

Cauze:
- amiloidoza renală
- deficitul de sensibilitate renală la aldosteron
- nefropatia diabetică şi nefropatia interstiţială cu hipoaldosteronism hiporeninemic.

TRATAMENT

1. REGIMUL IGIENO-DIETETIC

- repaus la pat şi ulterior evitarea a eforturilor fizice mari pînă la normalizarea EAB şi a potasiemiei;
- evitarea alimentelor cu conţinut important de H^+ şi K^+ pînă la normalizarea EAB şi a potasiemiei:
  - carne, viscere, ouă (bogate în aminoacizi, fosfaţi, sulfaţi, fosfolipide)
  - fructe şi legume deshidratate, precum şi excesul de sucuri de fructe şi legume (deşi au aport alcalin, sunt bogate în K^+);
- aport lichidian adecvat stării de hidratare.

2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Se recomandă ori de cîte ori cauza poate fi identificată:
- stoparea pierderilor digestive (tratamentul etiologic al disenteriei, holerei);
- aport alimentar adecvat în caz de inaniţie;
- înlăturarea factorului cetogen (consum de alcool, febră, decompensarea diabetului zaharat);
- spălătură gastrică în caz de intoxicaţii;
- administrarea de alcool etilic în caz de intoxicaţie cu alcool metilic sau etilenglicol.

3. TRATAMENTUL PATOGENIC

Obiectiv: creşterea pH > 7,20 (pragul aritmiilor fatale).

3.1. Administrarea de alcaline constituie o urgenţă ori de cîte ori $HCO_3^- \leq 10$ mmol/l şi pH ≤ 7,20:

- BICARBONAT DE SODIU 14‰ (izotonic) sau
- BICARBONAT DE SODIU 42‰ (demimolar) sau
- BICARBONAT DE SODIU 84‰ (molar).

Cantitatea necesară se poate calcula după formulă, ţinînd cont că volumul de difuziune al HCO_3^- este de cca 50% din greutatea corporală:

$$\text{Deficitul } HCO_3^- = (HCO_3^- \text{dorit} - HCO_3^- \text{real}) \text{ mmol/l} \times G/2.$$

Exemplu: pentru un bărbat de 70 kg cu bicarbonatemie = 8 mmol/l, pentru a ajunge la 16 mmol/l,
cantitatea necesară (mmol) = (16-8) × 70/2 = 280 mmol, adică 1800 ml bicarbonat izotonic.

Se vor corecta concomitent:
- hipokaliemia (asociată de regulă în diareile acute), obligatoriu dacă pH-ul este sub 7;
- hipocalcemia (risc de convulsii).

În accidentele grave (pH < 7,1; RA < 10 mmol/l), în cursul primei ore de tratament se vor administra 500-700 ml BICARBONAT DE SODIU 14‰. Corectarea completă sau prea rapidă este contraindicată (risc de edem cerebral).

În acidozele moderate, calea bucală ar fi suficientă: bicarbonat, citrat, THAM.

3.2. Epurarea extrarenală se impune atunci cînd administrarea soluţiilor alcaline este riscantă prin supraîncărcare volemică şi potenţial de EPA, de exemplu în caz de acidoză lactică la pacienţi cu HTA severă, insuficienţă cardiacă, insuficienţă renală.

N.B. Alcalinizarea cu bicarbonat de sodiu este:

indicată în special în caz de:
- ♦ acidoză metabolică prin fugă digestivă sau urinară de bicarbonat
- ♦ insuficienţă renală
- ♦ intoxicaţie salicilică;

controversată în caz de:
- ◊ acidoză lactică (corectarea hipoxemiei)
- ◊ cetoacidoză diabetică → risc de alcaloză metabolică secundară, cu majorarea hipokaliemiei şi agravarea stării de conştienţă prin:
  - edem cerebral (acidoză paradoxală a LCR?)
  - deviere la stînga a curbei de disociere a Hb (la pH > 7,25 creşte afinitatea Hb pentru O_2) → hipoxie cerebrală.

II. ACIDOZA RESPIRATORIE

DEFINIŢIE: tulburare a echilibrului acido-bazic caracterizată prin scăderea pH-ului arterial < 7,38, dar cu creşterea compensatorie a bicarbonaţilor plasmatici, precum şi a $PaCO_2$ > 42 mm Hg.

Scanned with OKEN Scanner

RAPEL PATOGENIC

Hipoventilaţia alveolară cronică cu hipercapnie secundară determină creşterea bicarbonaţilor serici cu ≈ 4 mmol/l (peste valoarea de 25 mmol/l) pentru fiecare creştere de 10 mm Hg (peste valoarea de 40 mm Hg) a $PaCO_2$; hipocloremia se corelează cu hipercarbonatemia, iar o hiperkaliemie moderată poate coexista.

Excreţia urinară de H^+ este crescută în faza de instalare (atît NH_4, cît şi aciditatea titrabilă), egalînd producţia metabolică în faza cronică.

Acidoza respiratorie acută (primele 24h) determină intrarea în funcţie, în primul rînd, a sistemului tampon intracelular al Hb: H_2CO_3 se descompune în H^+ (captat de Hb) şi HCO_3^- (care difuzează extracelular). Eficienţa este modestă, acest mecanism determinînd o creştere de ≈ 1 mEq pentru fiecare 10 mm Hg de creştere a $PaCO_2$.

Acidoza respiratorie cronică (> 24-48h) pune în funcţiune şi mecanismele compensatorii renale, cu eliminare crescută de H^+ şi generare crescută de HCO_3^-, producînd o creştere de ≈ 3,5 mEq/l a bicarbonaţilor plasmatici pentru fiecare 10 mm Hg de scădere a $PaCO_2$.

În general, pînă la $PaCO_2$ de 60 mm Hg, pH-ul sanguin rămîne normal; peste aceste valori capacitatea de compensare este depăşită, survenind acidoza.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA ACIDOZEI RESPIRATORII

1.1. Prezumţia clinică

Context etiologic de insuficienţă respiratorie.

Semne clinice de insuficienţă respiratorie:

- dispnee, cianoză (legate de hipoxie);
- transpiraţii (legate de hipercapnie);
- eritem facial (vasodilataţie hipercapnică).

Tulburări cardiovasculare:

- tahicardie;
- creşteri ale TA iniţial, dar ulterior, pe măsură ce acidoza avansează, apare – din contra – hTA → colaps (TA se redresează doar dacă se corectează hipoxemia şi pH-ul);
- insuficienţă ventriculară dreaptă acută (hepatomegalie, edeme).

Tulburări neuro-psihice:

- cefalee;
- agitaţie, anxietate, halucinaţii;
- torpoare, comă.

1.2. Confirmarea biologică

- SaO_2 scăzută;
- PaO_2 scăzută;
- $PaCO_2$ crescută (> 42 mm Hg);
- pH = N → pH scăzut (decompensare);
- hipocloremie.

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

- **anomalii pleuro-pulmonare** (disfuncţii ventilatorii obstructive sau restrictive);
- **anomalii ale dinamicii cuştii toracice:**
  - afecţiuni neuro-musculare:
    - miastenia gravis
    - scleroză laterală amiotrofică
    - poliomielită
    - poliradiculonevrită
  - afecţiuni ale cuştii toracice:
    - cifoscolioză
    - spondilită ankilopoietică
    - obezitate excesivă;
- anomalii de comandă:
  - leziuni ale centrilor cerebrali (infecţii, traumatisme, tumori etc.)
  - medicaţie depresoare centrală (intoxicaţii cu opiacee, barbiturice).

TRATAMENT

1) Repaus la pat cu reluarea progresivă a activităţii fizice odată cu ameliorarea gazometrică.
2) Dietă hipocalorică în caz de sdr. Pickwick.
3) Tratament etiologic:
   - dezobstrucţia căilor respiratorii;
   - evacuarea colecţiilor pleurale, exsuflaţie în caz de pneumotorax;
   - antidot şi stimulante ale centrilor respiratori în caz de intoxicaţii.
4) Oxigenoterapie intermitentă cu debit mediu de 4-6 l/min sub monitorizare în insuficienţa respiratorie cronică (corectarea brutală a hipoxemiei poate conduce la stop respirator!).
5) Intubaţie traheală şi ventilaţie asistată in extremis (mai ales în intoxicaţiile acute).
6) Ser bicarbonatat – numai în cazurile extreme, cu acidoză severă (pH < 7,1) care nu poate fi altfel corectată – administrat fracţionat (44-88 mEq la 10') pînă la pH = 7,15, altfel existînd risc de:
   a) alcaloză metabolică (în special în caz de ventilaţie asistată, cînd hipercapnia se reduce rapid);
   b) EPA (prin aport hidrosodat crescut în condiţii de depresie acidotică miocardică existentă).
7) Corectarea deficitului de Cl^- şi K^+ se face cînd acidoza respiratorie începe să cedeze, punînd însă în evidenţă acest deficit: KCl 10%, diluat, în perfuzie lentă.

N.B. Se contraindică orice sedativ, chiar în caz de agitaţie (risc de depresie gravă a centrilor respiratori).

Scanned with OKEN Scanner

III. ALCALOZA METABOLICĂ

DEFINIŢIE: tulburare a echilibrului acido-bazic caracterizată prin creşterea concomitentă a pH-ului arterial (> 7,42) şi a bicarbonaţilor plasmatici (> 28 mmol/l), cu hipoventilaţie compensatorie şi creşterea compensatorie a $PaCO_2$.

N.B. Întrucît hiperbicarbonatemia este prezentă şi în acidoza respiratorie, determinarea pH-ului este esenţială pentru diagnostic.

RAPEL ETIOPATOGENIC ŞI FIZIOPATOLOGIC

Cauzele şi mecanismele alcalozei metabolice sunt multiple:

- *alcaloza metabolică prin exces de aport de bicarbonaţi* survine în special la pacienţii cu insuficienţă renală la care capacitatea de excreţie a bicarbonaţilor este diminuată (subiectul normal poate excreta cca 300 mmol HCO_3^-/zi ≈ 25 g $NaHCO_3$, fără a dezvolta alcaloză);
- *alcaloza metabolică cu pierderi digestive de H+* survine în caz de:
  - vărsături repetate
  - aspiraţie gastrică necompensată, asociindu-se cu deshidratare celulară şi hipokaliemie; pierderea de H+ se asociază cu retenţie renală de bicarbonaţi;
- *alcaloza metabolică cu pierderi renale de H+:*
  - cu deshidratare extracelulară:
    - supradozaj de diuretice de ansă sau tiazidice
    - hipercalcemie (poate fi la originea vărsăturilor, a poliuriei şi a unei hipersecreţii renale de H+) – inhibă secreţia de parathormon (care creşte eliminarea renală de HCO_3^-) şi provoacă vărsături (cu pierdere de HCl)
  - cu hiperhidratare extracelulară (asociată cu hipokaliemie):
    - hiperaldosteronismul stimulează secreţia distală şi eliminarea renală de H+ (care continuă în ciuda creşterii pH-ului – lipsă de adaptare)
    - sdr. Cushing paraneoplazic (acelaşi mecanism ca la hiperaldosteronism)
    - consum exagerat de reglisa
    - HTA secundară stenozei renale
    - HTA malignă;
- *alcaloza prin depleţie potasică* – hipokaliemia severă provoacă alcaloză metabolică prin acidifierea excesivă a urinii (creşterea amoniogenezei şi a amoniuriei) şi transferul de H+ din plasmă spre celule; asocierea alcaloză-hipokaliemie este frecventă, fiecare tulburare agravînd-o pe cealaltă şi invers (cerc vicios);
- *alcaloza prin aport crescut de baze* se produce în special cînd funcţia renală este afectată:
  - ingestie de alcaline
  - sindrom lapte-alcaline
  - perfuzie cu bicarbonaţi, citraţi, lactaţi
  - transfuzie cu sînge citratat
  - dializă extrarenală cu soluţii alcaline;
- *alcaloza de contracţie* (diminuarea volumului extracelular determină o hiperbicarbonatemie relativă la care se adaugă creşterea reabsorbţiei tubulare de bicarbonat de sodiu).

N.B. În multe cazuri, intrervin mecanisme multiple în iniţierea şi întreţinerea alcalozei metabolice.

Mecanismele de autoîntreţinere:

- *sistemele tampon intracelulare* intervin imediat prin eliberarea de H+ de către proteine şi fosfaţi;
- *reglarea respiratorie:* scăderea H+ inhibă respiraţia inducînd hipoventilaţie; mărirea consecutivă a $PaCO_2$ va creşte raportul H_2CO_3/HCO_3^-, apropiindu-l de normal (la fiecare creştere a HCO_3^- cu 10 mEq/l, $PaCO_2$ creşte cu 6 mm Hg, fără a depăşi însă 50 mm Hg); mecanismul intră în funcţiune cînd HCO_3^- > 35 mEq/l;
- *reglarea renală* intervine prin creşterea eliminării de bicarbonaţi (cu condiţia să nu se asocieze hipovolemie, hipokaliemie sau hipocloremie care tind să crească reabsorbţia acestora).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

Simptomatologia apare doar în alcaloza importantă: pH ≥ 7,55, bicarbonatemie ≥ 50 mmol/l:

- eventual context cauzal evident de alcaloză (vărsături, aspiraţie gastrică, medicaţie alcalinizantă etc.);
- elemente clinice:
  - psihice: anxietate, delir, obnubilare, comă
  - neurologice: mioclonii, convulsii, spasme musculare (prin scăderea fracţiunii ionizate a calciului), pareze, paralizii
  - cardiace (apar la pH > 7,60): aritmii (EsV, TPV, FbV), hTA (prin vasoplegie)
  - respiratorii: bradipnee superficială (hipoventilaţie).

1.2. Confirmarea biologică

- pH > N;
- bicarbonatemie > N;
- SaO_2 scăzută, PaO_2 scăzută (prin hipoventilaţie).

2. DIGNOSTICUL ETIOPATOGENIC

2.1. Alcaloza prin hiperproducţie de HCO_3^-

Scanned with OKEN Scanner

sau pierdere de H+

2.2. Alcaloza prin retenţie renală de HCO_3^- sau pierderi excesive de H+

2.3. Alcaloza prin aport exagerat de baze

2.4. Alcaloza prin producţie endogenă excesivă de baze

2.5. Alcaloza de contracţie

TRATAMENT

1. REGIMUL IGIENO-DIETETIC

1.1. Repausul la pat se menţine atît timp cît starea generală rămîne influenţată, apoi se începe reluarea progresivă a activităţii fizice (eforturile intempestive în condiţii de hipokaliemie sunt periculoase).

1.2. Dieta: imediat ce alimentaţia este posibilă se evită alimentele alcalinizante (lapte, legume, zarzavaturi), preferîndu-se proteinele animale (cu efect acidifiant).

2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

- corectarea hipokaliemiei sau/şi hipercalcemiei;
- stoparea diureticelor şi a medicaţiei alcaline;
- compensarea pierderilor digestive;
- rezecţia adenomului corticosuprarenalian sau administrare de SPIRONOLACTONĂ în doze mari;
- combaterea vărsăturilor.

3. TRATAMENTUL PATOGENIC

3.1. Restabilirea normovolemiei (reechilibrare hidrică) cu NaCl 9‰ (p.o. sau i.v.).

3.2. Aport de K^+ în caz de hipopotasiemie (1-2 g la 250 ml NaCl 9‰). Se preferă clorurile (NaCl, KCl) datorită rolului acidifiant al Cl^-. Dacă aceste măsuri nu restabilesc diureza, se pot administra:

- ° CLORHIDRAT DE ARGININĂ (sau de LIZINĂ) – a căror metabolizare hepatică eliberează HCl;
- ° ACETAZOLAMIDĂ 250-500 mg × 3/zi;
- ° CLORURĂ DE AMONIU soluţie izotonică 500-1000 mg/zi.

3.3. Epurare extrarenală in extremis, în special la pacienţii cu insuficienţă renală asociată şi bicarbonatemie > 40 mEq/l.

N.B.: a) hidratarea trebuie să fie monitorizată;

b) hipovolemia poate exista în unele situaţii de hiperhidratare extracelulară: ciroză hepatică, sdr. nefrotic.

c) există un risc de supraîncărcare bruscă (EPA).

IV. ALCALOZA RESPIRATORIE

DEFINIŢIE: tulburare a echilibrului acido-bazic caracterizată prin creşterea pH-ului arterial > 7,42, dar cu scăderea $PaCO_2$ < 36 mm Hg datorită unei hiperventilaţii alveolare; bicarbonatemia scade compensator (cu cca 5-8 mmol pentru fiecare scădere cu 10 mm Hg a $PaCO_2$).

RAPEL ETIOPATOGENIC

Cauzele şi mecanismele hiperventilaţiei alveolare:

- *stări hipoxemice:*
  1. afecţiuni pulmonare cu insuficienţă respiratorie (tulburări de difuziune sau de distribuţie, şunturi vasculare)
  2. hiperventilaţie de altitudine (la peste 2000 m)
  3. insuficienţă cardiacă
  4. malformaţii congenitale cianogene;
- *hiperventilaţie de cauză centrală* (hipocapnie fără hipoxemie):
  1. leziuni de trunchi cerebral (traumatisme, infecţii, tumori)
  2. intoxicaţii acute (salicilaţi)
  3. psihogenă (isterie, anxietate, durere);
- *hiperventilaţie indusă* (hipocapnie fără hipoxemie):
  1. respiraţie asistată
  2. voluntară.
- *hiperventilaţia din acidozele metabolice.*

Mecanismele compensatorii:

A. În alcalozele acute intervin mecanismele imediate (dar cu eficienţă limitată):

- ieşirea H^+ din celulă (la schimb cu Na^+ şi K^+), ceea ce conduce la hipokaliemie cu hipercloremie;
- ieşirea Cl^- din eritrocite;
- hiperlactacidemie prin:
  - travaliu muscular crescut (în cursul hiperventilaţiei declanşatoare) cu hipoxemie consecutivă
  - hipoxemie consecutivă scăderii disocierii oxi-Hb datorită alcalozei;
  - inhibarea piruvat-decarboxilazei de către alcaloză.

B. În alcalozele cronice intervin mecanismele tardive (lente, dar mai eficiente):

- creşterea eliminării renale de HCO_3^-.

Lipsa de compensare a alcalozei în insuficienţa respiratorie acută sau cronică acutizată poate determina *consecinţe* severe:

- ❑ crize severe de tetanie (prin reducerea K^+ şi a fracţiunii ionizate a Ca^{2+});
- ❑ aritmii cu risc vital: FbV, TPV;
- ❑ vasoconstricţie cu hipoxemie cerebrală şi coronariană.

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

Eventual context etiologic sugestiv: hipoxemie, hiperventilaţie.

Manifestări neuropsihice:

- cefalee, anxietate, iritabilitate, apoi obnubilare, comă;
- scăderea capacităţii de concentrare şi a acuităţii senzoriale.

Manifestări neuromotorii:

- crampe, mioclonii, fibrilaţii musculare;
- crize convulsive epileptiforme.

Manifestări cardiace:

- hTA (ameţeli, lipotimii, paloare, transpiraţii profuze);
- tahicardie;
- angor;
- aritmii cu risc vital: FbV, TPV, EsV;
- insuficienţă cardiacă.

1.2. Confirmarea biologică

- pH > N (> 7,42);
- $PaCO_2$ < N (< 36 mm Hg);
- HCO_3^- crescut.

2. DIAGNOSTICUL ETIOPATOGENIC

Trebuie să precizeze cauza şi mecanismul hipocapniei cu sau fără hipoxemie.

TRATAMENT

1. REGIMUL IGIENO-DIETETIC

1.1. Repausul la pat este obligatoriu în cursul fazei decompensate acute, efortul implicînd posibilitatea apariţiei de aritmii cu risc vital şi agravarea prin hiperventilaţie (deşi hiperlactacidemia este benefică); reluarea activităţii fizice se face progresiv, după normalizarea tabloului acido-bazic şi hidro-electrolitic.

1.2. Dietă (în alcaloza respiratorie cronică) cu evitarea excesului de alimente alcalinizante: lapte, zarzavaturi, legume, fructe.

2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

2.1. Alcaloza acută hipoxică

- tratamentul cauzei insuficienţei cardio-respiratorii + OXIGENOTERAPIE 6-10 l/min;
- la nevoie, INTUBAŢIE TRAHEALĂ + VENTILAŢIE ASISTATĂ – atent monitorizate (pentru a nu scădea brutal şi excesiv $PaCO_2$).

2.2. Alcaloza acută nonhipoxică

- respiraţie într-un dispozitiv închis (pungă de plastic) pentru a creşte $PaCO_2$;
- combaterea hiperventilaţiei cu inhibitori centrali: barbiturice, morfină (prudent, pentru a preveni hipoxemia şi stopul respirator).

3. TRATAMENTUL PATOGENIC

Acidifierea plasmei se poate obţine prin:

- ACETAZOLAMIDĂ (inhibitor al anhidrazei carbonice) care creşte bicarbonaturia, scăzînd bicarbonatemia;
- SOLUŢII CLORHIDRATE - perfuzii lente, cantităţi mici.

Scanned with OKEN Scanner

B. TULBURĂRILE HIDRO-ELECTROLITICE

(1) METABOLISMUL POTASIC

RAPEL FIZIOLOGIC

Potasiul este principalul cation intracelular (98%), avînd un rol esenţial în polaritatea de membrană şi în contracţia musculară.

Concentraţia normală în ser este de 3,5-5,3 mEq/l; homeostazia potasiului este esenţială vieţii.

Necesarul zilnic este de ≈ 50 mEq/l.

Sursa alimentară principală o constituie fructele şi vegetalele, secundar carnea şi peştele.

Eliminarea de K+, în condiţii de echilibru, este:
- 80-90% pe cale renală;
- 10-15% pe cale intestinală;
- 2-5% prin transpiraţii.

Menţinerea homeostaziei se face pe două căi – extrarenală şi renală:

1. Calea extrarenală (homeostazia internă)

Potasiul ingerat este introdus în celule, proces aflat sub un triplu control:

(1) echilibrul acido-bazic
- acidoza favorizează efluxul de K+
- alcaloza favorizează influxul de K+;

(2) insulinemia:
- insulina favorizează influxul de K+
- deficienţa insulinei inhibă influxul K+, determinînd hiperkaliemie; aceasta este compensată prin diureză osmotică de însoţire (hiperkaliemia apare numai în caz de hipoaldosteronism hiporeninemic sau decompensare renală);

(3) catecolaminemia:
- stimularea β_2-receptorilor şi agoniştii β_2-adrenergici favorizează influxul de K+, inducînd hipokaliemie;
- β_2-blocajul are efect invers, inducînd hiperkaliemie.

2. Calea renală

Excreţia renală depinde de secreţia K+ la nivelul tubului distal (pompa ionică), proces aflat de asemenea sub un triplu control:

(1) cantitatea de Na+ ajunsă în tubii distali şi colectori;

(2) fluxul urinar în tubii distali şi colectori;

(3) aldosteronul stimulează Na+-K+-ATP-aza membranei bazale a celulelor tubului distal, activînd pompa ionică, ceea ce creşte influxul K+ în celule şi, consecutiv, secreţia apicală de K+ spre lumenul tubular.

Kaliureza în 24h reflectă răspunsul rinichiului la variaţiile kaliemiei – scăderea kaliurezei sub 20 mEq/24h indică prezervarea K+ de către rinichi.

I. HIPOKALIEMIA

DEFINIŢIE: tulburare a metabolismului electrolitic caracterizată prin reducerea concentraţiei plasmatice a K+ sub 3,5 mEq/l, de obicei asociată unei reduceri a capitalului potasic al organismului (o reducere cu 1 mEq a potasiemiei ar corespunde unui deficit de K+ total de 20%).

RAPEL ETIOPATOGENIC

Mecanismele etiopatogenice ale hipopotasiemiei ar fi reprezentate de:

1. scăderea aportului alimentar (cauză rară, deoarece alimentele sunt bogate în potasiu):
   - inaniţie
   - anorexie mentală
   - geofagie
   - alcoolism
   - alimentaţie parenterală carenţată;
2. creşterea eliminării de K+:
   a) pierderi digestive:
   - vărsături
   - aspiraţie gastrică prelungită
   - diaree

   b) pierderi renale:
   - diureză osmotică
   - poliurie post-IRA
   - supradozaj de diuretice kalium-spoliatoare
   - hiperaldosteronism
   - nefropatie care pierde K+
   - decompensare diabetică (diureză osmotică + prezenţă de anioni neresorbabili în exces: acid acetilsalicilic, acid β-hidroxibutiric)
   - supradozaj corticoid sau hipercorticism
   - deficienţe genetice
   - sdr. Bartter

   c) pierderi cutanate (transpiraţii excesive);
3. trecerea K+ în compartimentul celular:
   - alcaloza (metabolică sau respiratorie)
   - perfuzie cu insulină şi glucoză hipertonică sau hipersecreţie de insulină (insulinom)
   - proliferare leucemică
   - hiperproducţie eritrocitară (terapia anemiei megaloblastice)
   - paralizie periodică hipokaliemică
   - delirium tremens;
4. hiperkaliemie de diluţie – perfuzii masive şi prelungite.

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

Manifestări neuromusculare:

- somatice:
  - astenie musculară cu reducerea/dispariţia ROT (iniţial la nivelul membrelor inferioare, cu afectarea mersului, apoi la trunchi şi membrele superioare); în extremis, imposibilitatea menţinerii capului, ptoză palpebrală
  - parestezii
  - pareze → paralizii flasce (cu hipotonie)
  - în extremis, paralizia muşchilor intercostali + diafragm → stop respirator;
- ale musculaturii netede:
  - pareză intestinală (ileus paralitic)
  - pareza vezicii urinare (retenţie urinară)
  - intermitent, hiperexcitabilitate neuromusculară → contracţii musculare (crampe, spasme, convulsii)
  - în final → comă.

Manifestări cardiovasculare:

- alterări ECG (precoce):
  - depletizare, apoi negativare sau aspect difazic al undei T
  - creşterea undei U
  - P amplu
  - PR alungit;
- semne clinice:
  - scăderea TA (atît la normo- cît şi la hipertensivi prin scăderea RVP şi reducerea sensibilităţii vasoreceptorilor la angiotensină şi vasopresină); iniţial apare hTA ortostatică, cu anxietate şi lipotimie
  - aritmii ventriculare şi supraventriculare, în special pe miocard afectat şi digitalizat (în caz de IMA, mortalitatea creşte)
  - dilataţie cardiacă cu insuficienţă de pompă.

Manifestări urinare:

- poliurie (capacitatea de concentrare a rinichiului scade);
- polidipsie (prin creşterea angiotensinei, dar şi consecutiv poliuriei);
- urini hipercrome (mioglobinurie prin rabdomioliză);
- retenţie urinară (în extremis, prin pareză vezicală).

Manifestări digestive:

- inapetenţă, greaţă, vărsături;
- deglutiţie dificilă;
- constipaţie (gastropareză, pareză intestinală).

1.2. Confirmarea paraclinică

- scăderea kaliemiei;
- glucozurie (scade toleranţa la glucoză prin deficitul de eliberare de insulină);
- proteinurie;
- natriureză scăzută;
- pH urinar crescut (prin creşterea eliminării de NH_3).

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Necesită o anamneză atentă (administrare de diuretice/laxative sau tulburări digestive prealabile) + *investigaţii preliminare*:

◊ determinarea kaliuriei/24h;
◊ echilibrul acido-bazic;
◊ ionograma sanguină;
◊ ARP şi aldosteronul (în absenţa terapiei diuretice şi a HTA, kaliureza importantă impune dozarea acestora).

2.1. Afecţiuni cu pierderi urinare excesive de K^+

2.1.1. Hipercorticismul

2.1.1.1. Hipermineralocorticismul cu HTA – evoluează cu ARP scăzută:

♦ hiperaldosteronismul primar (sdr. Conn) – impune CT pentru detectarea tumorii;
♦ sindroamele asemănătoare induse prin hipersecreţia altor mineralocorticoizi.

2.1.1.2. Hiperaldosteronismul secundar – evoluează cu ARP crescută:

a) formele hipertensive:
- HTA malignă
- stenoza de arteră renală;

b) formele nehipertensive:
- stări edematoase (ciroză hepatică, sindrom nefrotic, insuficienţă cardiacă congestivă)
- sindrom Bartter (la pacienţii trataţi cu diuretice):
  - hipokaliemie
  - kaliurie crescută
  - hiperclorurie
  - hiperreninemie + hiperaldosteronemie fără HTA
  - alcaloză metabolică
- sindrom Gitelman (ereditar, anomalie de tub distal):
  - hipermagneziurie → hiperkaliurie
  - hipercalciurie (spre deosebire de sdr. Bartter, cu care în rest seamănă şi care are calciurie ≤ N).
- hipercortizolism (sdr. Cushing, supradozaj endogen).

2.1.2. Nefropatiile organice

2.1.2.1. Acidoza tubulară distală (tip I) – incapacitatea tubului distal de a excreta H^+:
- pH urinar > 5,5;
- hipobicarbonatemie;
- acidoză metabolică;
- hipercalciurie, hiperfosfaturie.

2.1.2.2. Acidoza tubulară proximală (tip II) – incapacitatea tubului proximal de a reabsorbi complet bicarbonaţii din filtratul glomerular conduce tranzitoriu la urini alcaline şi pierderi de K^+ pînă bicarbonatemia scade suficient (< 18 mEq/l) pentru a reduce bicarbonaţii din filtratul glomerular; în acest moment, pH-ul urinar scade < 5, iar gaura anionică urinară $[(Na_{ur} + K_{ur}) - Cl_{ur}]$ devine negativă. Se întîlneşte în special la copii, însoţită de alte defecte de tub proximal: glucozurie cu glicemie normală, fosfaturie, uricozurie cu hipouricemie.

Scanned with OKEN Scanner

2.1.2.3. **Faza poliurică a IRA** (prin necroză tubulară acută şi după ridicarea obstacolului urinar).

2.1.3. **Hiperkaliureza prin tulburări urinare funcţionale**

2.1.3.1. **Diureza osmotică**
- spontană (în diabet);
- iatrogenă (la administrarea de soluţii hiperosmolare);

2.1.3.2. **Hipomagneziemia**
- la alcoolici;
- medicamentoasă (diuretice, gentamicină, cisplatină);
- în malabsorbţie.

2.1.3.3. **Alcaloza metabolică**

2.1.4. **Hiperkaliureza iatrogenă**
- diuretice tiazidice şi de ansă;
- carbenicilină, cisplatină (eliberează sarcini anionice în tubul distal, cu kaliureză secundară excesivă);
- gentamicină (induce creşterea secreţiei de lizozim care alterează funcţia tubului proximal);
- amfotericină B (prin acidoză tubulară de tip I).

2.2. Pierderile digestive excesive de K+

2.2.1. **Diareea** (de diverse cauze)

2.2.2. **Vărsăturile** (în special în stenoza pilorică)

2.2.3. **Aspiraţiile digestive rău compensate**

2.2.4. **Fistulele digestive**

2.2.5. **Abuzul de laxative**

2.2.6. **Ureterosigmoidostomia** (urina drenată în colon stimulează secreţia excesivă de bicarbonaţi şi K+ de către acesta, provocînd, consecutiv eliminării, hipokaliemie + acidoză metabolică hipercloremică secundară şi absorbţia NH_4 urinar de către colon)

2.3. Carenţa de aport

2.3.1. **Alimentaţia artificială rău condusă** (la comatoşi)

2.3.2. **Anorexia mentală** (asociată cu vărsături)

2.3.3. **Inaniţia** (fără suplimentare de K+)

2.3.4. **Refacerea tisulară fără aport suplimentar de K+** (tratamentul anemiei megaloblastice sau feriprive)

2.3.5. **Transfuzia de eritrocite congelate** (depletizare potasică)

2.3.6. **Administrarea de răşini schimbătoare de ioni** (Kayexalat) spoliatoare de K+ (în tratamentul IRC)

2.3.7. **Activitatea fizică crescută, cu hiperventilaţie, în climat fierbinte** (pierderi de K+ prin transpiraţie)

2.4. Transferul excesiv de K+ spre celule

(se poate instala rapid)

2.4.1. **Alcaloza metabolică sau respiratorie**

2.4.2. **Perfuziile cu glucoză şi insulină**

2.4.3. **Paralizia periodică familială hipokaliemică**
- ereditară (autosomal dominantă);
- dobîndită (tireotoxicoza) conduce la creşterea:
  1. Na+-K+-ATP-azei muşchiului scheletic
  2. hipercatecolaminemiei cu influx de K+ crescut.

2.4.4. **Hipercatecolaminemia**
- iatrogenă (exces de β_2-adrenergice administrate la bolnavii astmatici);
- endogenă (în IMA, traumatisme cerebrale, operaţii pe cord deschis, delirium tremens).

2.4.5. **Intoxicaţii cu substanţe ce favorizează influxul de K+:**
- hiperaminofilinemie – direct (prin inhibiţia fosfodiesterazei şi creşterea AMPc) şi indirect (creşte catecolaminemia şi insulinemia); *antidot*: β-blocantele;
- săruri de Ba solubile (blochează selectiv canalele de K+);
- toluen;
- calciumblocante (pot inbiba canalele de K+ activate de calciu, dar afectează concomitent secreţia de aldosteron ceea ce contracarează primul efect).

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Tulburările de ritm severe (mergînd pînă la fibrilaţie ventriculară)

3.2. Insuficienţa cardiacă acută

3.3. Stopul respirator (prin paralizia muşchilor respiratori)

3.4. Nefropatia interstiţială cronică cu IRC consecutivă (alcaloză metabolică, absenţa atrofiei renale, vacuole în celulele tubulare renale la PBR)

3.5. Necroza tubulară acută cu IRA consecutivă (prin rabdomioliză şi mioglobinurie)

3.6. Encefalopatia portală (prin hiperproducţie de amoniu la ciroticii cu decompensare vasculară)

3.7. Pseudoabdomenul acut (prin ileus paralitic)

TRATAMENT

1. REGIMUL IGIENO-DIETETIC

1.1. Repausul la pat – obligatoriu în formele acute şi severe (48-72h) + evitarea eforturilor mari în perioada de convalescenţă (chiar după normalizarea kaliemiei, kaliciţia poate rămîne scăzută, cu risc de aritmii severe).

1.2. Dieta – bogată în K+: sucuri de fructe, piureuri şi sucuri de legume, lapte, carne.

N.B. Se va evita excesul de glucide care cresc secreţia de insulină şi influxul de K+.

2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

- corectarea factorilor care au generat pierderea de K+;
- corectarea tulburărilor metabolice care perturbă mişcarea intracelulară a K+;

Scanned with OKEN Scanner

- adaptarea dozelor de diuretice sau întreruperea în caz de hipokaliemie severă;
- evitarea abuzului de laxative;
- corectarea hipomagneziemiei şi a factorilor care o generează (alcoolismul);
- suplimentarea aportului de K^+ în cursul tratamentului cu diuretice kaliumspoliatoare, cortizonice, antibiotice de tip carbenicilină, amfotericină B, gentamicină.

3. TRATAMENTUL PATOGENIC

Se face în funcţie de nivelul kaliemiei:

3.1. Tratamentul hipokaliemiei uşoare (3,5-4 mEq/l):

- dietă bogată în K^+;
- supraveghere.

3.2. Tratamentul hipokaliemiei medii (3-3,5 mEq/l) – pacient asimptomatic:

- suplimentare potasică în special la pacienţii vulnerabili la aritmiile cardiace (insuficienţă cardiacă în tratament digitalo-diuretic, cardiopatie ischemică).

3.3. Tratamentul hipokaliemiei importante (< 3 mEq/l)

1) suplimentare obligatorie cu K^+:

a) calea orală (preferabilă dacă există toleranţă digestivă) – în funcţie de severitatea depleţiei – KCl 20-40 mEq K^+ × 2-4/zi = 2-6 g/zi (1 g KCl = 13 mEq K^+) sub formă de tablete, capsule, pudră – cu monitorizare: potasiemia tinde să crească după 24-72h de la începutul tratamentului; dacă după 4 zile (96h) K^+ nu a crescut, probabil există o depleţie concomitentă de Mg^{2+} (cofactor al pompei Na-K-ATP-azice) care trebuie corectată sub monitorizarea magneziemiei (N = 1,7-2,8 mEq/l).

b) calea parenterală

Indicaţii:
- hipopotasiemie severă (< 3 mEq/l), simptomatică;
- intoleranţă digestivă;
- asociere cu aritmii severe, paralizie familială periodică, miopatie severă.

Condiţii:
- monitorizare ECG, clinică şi a ionogramei;
- diluarea soluţiei de KCl: 100 mEq în 1000 ml NaCl 9‰;
- ritm de perfuzie lent: 10 mEq KCl/100 ml NaCl/h (rareori este necesară administrarea de soluţii mai concentrate: 1000 ml NaCl 9‰ cu 200-400 mEq/l în ritm de 100 ml/h);
- scăderea vitezei de perfuzie sau administrarea discontinuă imediat ce simptomatologia cardio-respiratorie se ameliorează.

N.B. a) administrarea i.v. pe venă centrală este preferabilă administrării pe o venă periferică (risc de flebită);

b) folosirea soluţiei glucozate ca solvent nu este indicată (creşte insulinemia şi influxul intracelular de K^+);

c) injectarea de KCl direct i.v. este interzisă chiar în aritmiile alarmante (risc de oprire cardiacă).

2) medicaţie diuretică K^+-economizatoare:

Condiţie: funcţionalitate renală normală.

Indicaţii:
- insuficienţă cardiacă cronică;
- ciroză hepatică decompensată vascular;
- secreţie ectopică de ACTH cu pierdere excesivă de K^+.

Mod de administrare:

° SPIRONOLACTONĂ – eficientă doar în caz de hiperaldosteronism – 25-50 mg/6h, crescînd progresiv pînă la 400 mg/zi; efectul apare în 48-72h.

Efecte adverse:
- hiperkaliemie;
- depleţie de Na^+;
- mastodinie, ginecomastie;
- scăderea libidoului la femei, impotenţă la bărbaţi.

° TRIAMTEREN 1 cp = 50 mg × 2/zi, apoi 100 mg × 2/zi.

Efecte adverse:
- hiperkaliemie;
- depleţie de Na^+;
- acidoză metabolică;
- litiază renală;
- nefropatii interstiţiale, anemie macrocitară la cirotici.

N.B. Se poate folosi şi în absenţa hiperaldosteronemiei (inhibă secreţia distală de K^+ independent de aldosteron).

° AMILORID 1 tb = 5 mg × 2/zi.

Efecte adverse minime: hiperkaliemie, acidoză metabolică.

3) medicaţie asociată: β-blocante (pentru a defavoriza influxul de K^+).

4. TRATAMENTUL ÎN FORMELE ETIOPATOGENICE SPECIALE

4.1. Sindromul Bartter

- suplimentare de K^+;
- spironolactonă;
- β-blocante (inhibă secreţia de renină → scade ARP → scade aldosteronul): PROPRANOLOL 40-80 mg/zi;
- inhibitori ECA (cu acelaşi efect ca şi β-blocantele);
- AINS (pentru a inhiba sinteza de prostaglandine).

4.2. Paralizia periodică familială

Tratamentul de atac: KCl 10 g p.o. (la o priză creşte de obicei forţa musculară în 15-120'), în caz de eşec putîndu-se asocia încă 5 g KCl.

Tratamentul ulterior (pînă la normalizarea kaliemiei):
- dietă hiposodată şi hipoglucidică;
- KCl 2-3 g/zi;
- SPIRONOLACTONĂ 100 mg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

II. HIPERKALIEMIA

DEFINIŢIE: tulburare a echilibrului hidro-electrolitic caracterizată prin creşterea concentraţiei plasmatice a K^+ peste 5,3 mEq/l (peste 7 mEq/l prezintă risc vital, iar peste 9 mEq /l are efect letal).

RAPEL ETIOPATOGENIC

Mecanismele de producere a hiperpotasiemiei ar fi reprezentate de:

1. scăderea excreţiei renale de potasiu:
   a) IRA oligurică
   b) IRC decompensată (stadiul terminal)
   c) hipoaldosteronism:
      – hiporeninemic în IRC moderată (acidoză tubulară de tip IV, frecvent asociată cu nefropatie obstructivă, nefropatie interstiţială cronică sau nefropatie diabetică)
      – hiperreninemic în insuficienţa CSR acută
   d) medicaţie antikaliuretică:
      – spironolactona (inhibitor competitiv al aldosteronului la nivelul receptorilor de pe celulele tubului colector)
      – amiloridul şi triamterenul (se fixează pe canalele de sodiu din tubul colector)
      – ciclosporina (inhibă Na-K-ATP-aza tubului distal)
      – trimetoprimul şi pentamidina (inhibă Na-K-ATP-aza din tubul colector blocînd canalele de sodiu)
      – inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II (inhibă producţia de aldosteron)
      – AINS inhibă prostaglandinele şi producţia de renină (indirect şi de aldosteron)
      – heparina (scade numărul şi afinitatea receptorilor pentru angiotensină din zona glomerulară şi deci inhibă producţia de aldosteron);
2. transferul excesiv de K^+ celular spre plasmă:
   a) acidoză respiratorie sau metabolică (toxică, acidocetozică, lactică, chiar şi în absenţa IR asociate)
   b) distrucţii tisulare masive:
      – traumatisme (sindrom de strivire)
      – arsuri
      – ischemie acută
      – rabdomioliză indusă de droguri (cocaină, lovastatină)
      – liză tumorală spontană (necrotică) sau postradioterapie (în limfoame)
      – hemoliză;
3. distribuţia anormală a K^+:
   a) deficienţă de insulină prin droguri care inhibă eliberarea insulinei la pacienţii cu insuficienţă renală (somatostatină)
   b) exces de digoxin – inhibă activitatea Na-K-ATP-azei musculaturii scheletice, antrenînd hiperkaliemie
   c) exces de β-blocante neselective
   d) paralizie periodică familială – forma hiperkaliemică (boală autosomal-dominantă);
4. aportul exogen exagerat (cauză excepţională, de obicei asociată unui deficit de excreţie):
   a) aport excesiv oral sau i.v. de KCl
   b) transfuzii de sînge conservat
   c) administrare de medicamente conţinînd K^+.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

Context etiopatogenic sugestiv.

Semne de afectare miocardică:

- bradicardie;
- palpitaţii;
- dispnee;
- sincopă de efort;
- aritmii;
- colaps (în special în caz de acidoză metabolică sau mixtă, hiponatremie sau hipocalcemie asociată).

Semne de afectare neuromusculară periferică (mai rare şi mai tardive):

- astenie musculară;
- parestezii peribucale, linguale şi ale extremităţilor;
- paralizie flască cu diminuarea/abolirea ROT (la membrele inferioare, tardiv şi la trunchi şi membrele superioare) – survine la kaliemie > 8 mEq/l.

1.2. Confirmarea paraclinică

Semne electrice (apar înaintea semnelor clinice):

- anomalii ale undei T: simetrică, amplă, ascuţită (în special în derivaţiile precordiale);
- anomalii de conducere
  – sinoatriale (BSA)
  – intraatriale (unde P diminuate)
  – atrioventriculare (BAV de grad I, II, III)
  – intraventriculare (lărgirea complexului QRS la potasiemie > 7,5 mEq/l)
  – in extremis, oprire cardiacă.

Semne biochimice: potasiemie > 5,5 mEq/l.

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC (v. *Rapelul etiopatogenic*) – este absolut necesar unui tratament eficient.

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Alterările hormonale

- hiperaldosteronemie (hiperkaliemia stimulează secreţia de aldosteron);
- hiperinsulinemie;
- hipercatecolaminemie.

Scanned with OKEN Scanner

3.2. Acidoza tubulară hipercloremică (prin inhibarea amoniogenezei şi amoniuriei).

3.3. Insuficienţa cardio-circulatorie

3.4. Oprirea cardiacă

4. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Pseudohiperkaliemia = creşterea K^+ în sîngele concentrat din cauza unor tehnici greşite de recoltare (fără a exista hiperkaliemie în vivo):

- recoltare cu stază (mai ales prelungită şi precedată de contracţii ritmice ale mîinii pentru a favoriza întoarcerea venoasă); se însoţeşte de culoarea roz a sîngelui recoltat (datorită hemolizei);
- recoltare fără heparină (mai ales în cazurile de leucocitoză şi trombocitoză importantă, după coagulare eliberîndu-se mari cantităţi de K^+ celular care pot creşte kaliemia pînă la 9 mEq/l).

N.B. Absenţa alterărilor electrice şi clinice (distonînd cu hiperkaliemia), eventualul context policitemic şi repetarea recoltării în condiţii corecte vor elucida diagnosticul.

PROFILAXIE

- evitarea administrării excesive de K^+ şi medicaţie cu efect antikaliuretic, în special la pacienţii cu tulburări de excreţie;
- echilibrarea diabetului;
- hidratare adecvată şi alcaline la administrarea citostaticelor;
- utilizarea de sînge proaspăt sau recent recoltat.

TRATAMENT

1. REGIMUL IGIENO-DIETETIC

1.1. Repausul la pat este obligatoriu în cazul hiperkaliemiei severe sau simptomatice + evitarea eforturilor fizice excesive în convalescenţă.

1.2. Dieta va fi săracă în potasiu şi proteine:

- evitarea alimentelor bogate în K^+:
  - leguminoase uscate
  - fructe uscate (curmale, smochine, stafide, prune, mere, pere, nuci)
  - struguri
  - banane
  - ciuperci
  - cartofi
  - varză acră
  - ciocolată;
- reducerea sau excluderea proteinelor animale:
  - carne (în special cea afumată)
  - peşte;
- alimente recomandate:
  - glucide (excesul de glucide este depozitat sub formă de glicogen care înglobează 3,6 mEq K^+ la fiecare 10 g) pentru a împiedica hipercatabolismul proteic care eliberează K^+
  - lipide (unt, smîntînă, ulei);
- aport hidric crescut (în absenţa IR) – 3000-5000 ml/zi pentru a reduce hipertonia şi hiperpotasiemia plasmei, favorizînd excreţia renală.

2. TRATAMENTUL PATOGENIC

Principii:

1) **Tratamentul are caracter de urgenţă**
   - ori de cîte ori ECG prezintă modificări sugestive (se iniţiază chiar înaintea confirmării biochimice);
   - ori de cîte ori K^+ creşte rapid, depăşind 6 mEq/l.
2) **Tratamentul va fi monitorizat** (ECG şi clinic – forţa musculară), reducerea kaliemiei reflectînd întotdeauna echilibrarea balanţei.
3) **Dializa de urgenţă** se impune în caz de IR.

Măsurile terapeutice vizează temporizarea efectelor hiperkaliemiei:

2.1. Protecţia cardiacă imediată

° CALCIU GLUCONIC 10% 10-20 ml i.v. rapid (în 60''), eventual repetat la 3-5' dacă ECG nu se ameliorează (mx. 50 ml); nu modifică potasiemia.

2.2. Favorizarea trecerii spre celulă a K^+ extracelular

° INSULINĂ ORDINARĂ 10 UI i.v. solvite în GLUCOZĂ 50% 50 ml → reduce kaliemia în cca 15' (metoda cea mai rapidă!).

N.B. Insulina fără glucoză induce hipoglicemie, iar glucoza fără insulină creşte tranzitoriu osmolaritatea şi kaliemia!

° ALBUTEROL 10-20 mg în 10' inhalator (concentraţie de 5 mg/ml), sub control ECG, sau alt β-adrenergic rapid.

° BICARBONAT DE SODIU 50-100 mEq în perfuzie i.v. are efect mai puţin prompt ca insulina (intră în acţiune după 3-4h), fiind indicat în special în caz de acidoză metabolică severă (bicarbonatemie < 10 mEq/l); prezintă risc de supraîncărcare volemică.

2.3. Favorizarea eliminării K^+ din organism

2.3.1. **Diureticele kaliumpenizante** (FUROSEMID, ACID ETACRINIC, TIAZIDĂ) sunt eficiente la pacienţii cu funcţie renală conservată.

2.3.2. **Răşinile schimbătoare de ioni** fixează K^+ în intestin la schimb cu Na^+:

° KAYEXALAT POLYSTIREN 30-60 g/doză p.o. sau în microclismă reţinută (mn. 30-60') 50 g/doză.

Scanned with OKEN Scanner

Eficiență: 1 g de rășină captează 1 mEq K^+ și eliberează 2 mEq Na^+, scăzînd kaliemia cu 1 mEq/l/h.

Efecte secundare: greață, constipație, hipokaliemie, retenție de Na^+ și apă cu risc de EPA (atenție la pacienții cu insuficiență cardiacă și renală!).

Soluția pentru clismă:
50 g rășină
50 ml sorbitol 70%
100 ml apă

2.3.3. Dializa extrarenală este obligatorie atunci cînd $K^+ > 7$ mEq/l sau cînd celelalte măsuri au fost ineficiente.

Avantaje:
- eficacitate maximă în ameliorarea aritmiilor;
- corecția concomitentă a tulburărilor HE și AB.

Pînă la demararea dializei se folosesc celelalte metode.

3. PREVENIREA RECIDIVELOR

- limitarea aportului alimentar de K^+;
- administrarea unei prize zilnice de KAYEXALAT (15 g/zi) dacă există tendința creșterii potasiemiei;
- evitarea medicației care interferează influxul de K^+;
- evitarea medicației care interferează excreția renală K^+ (diuretice K^+-economizatoare, AINS, inhibitori ECA);
- stimularea excreției de K^+ cu FUROSEMID;
- tratament specific:
  - tratament de substituție în insuficiența CSR
  - aerosoli cu ALBUTEROL în paralizia periodică hiperkaliemică.

(2) METABOLISMUL SODIC

RAPEL FIZIOLOGIC

Sodiul este principalul cation extracelular și principalul constituent plasmatic al acestui compartiment (urmat fiind de anionii HCO_3^- și Cl^-).

Concentrația plasmatică normală a Na^+ este de 136-145 mEq/l. Volumul extracelular este direct determinat de capitalul sodic din organism.

Bilanțul sodiului

Aportul de sodiu alimentar variază în funcție de obiceiurile alimentare, fiind în medie de 9-14 g NaCl/zi.

Eliminarea sodiului se face în principal la nivel renal și, accesoriu, prin scaun și transpirație.

Reglarea bilanțului sodiului

Se realizează la nivelul rinichiului.

Zilnic, la un adult, sunt filtrați glomerular 160-180 l de plasmă conținînd 150 mmol/l Na^+, adică cca 25.000 de mmol Na^+/zi; 99,5% din aceștia vor fi resorbiți și trecuți în capilarele peritubulare și doar 0,5% vor fi eliminați (excreție fracționată de Na^+). Reabsorbția are loc în special la nivelul tubului proximal (75%).

În mod normal, există o stare de echilibru între debitul filtrării glomerulare (DFG) și reabsorbția proximală de Na^+ și H_2O (denumită *balanța glomerulo-tubulară*): fracția de filtrat glomerular reabsorbită rămîne constantă în ciuda variațiilor fiziologice ale DFG. Adaptarea finală, precisă a diurezei la necesități este realizată la nivelul tubului distal de către factori hormonali: *aldosteronul* și *factorii natriuretici circulanți.*

Aldosteronul

Controlează o parte din excreția renală de Na^+, crescînd la nivelul tubului contort distal reabsorbția de K^+ și H^+.

Secreția de aldosteron este stimulată de sistemul renină-angiotensină, iar nivelul reninei crește în caz de:
- scădere a presiunii de perfuzie în arteriola aferentă glomerulară;
- scădere a Na^+ la nivelul maculei densa;
- stimulare simpatică.

Factorii natriuretici

1. Factorul natriuretic atrial (FNA) are efect vasodilatator și hipotensiv, intervenind în caz de supraîncărcare sodică prin creșterea excreției de Na^+.
2. Factorul inhibitor al Na^+-K^+-ATP-azei digoxin-like a fost identificat în plasma subiecților hipertensivi și cu insuficiență renală; acționează la nivelul tubului distal, blocînd pompa ionică; are efect vasoconstrictor și antihipertensiv.

La subiecții normali, excreția renală de Na^+ se adaptează aproape imediat aporturilor zilnice cuprinse între 150 și 200 mmol Na^+ (9-12 g NaCl/zi); dacă aportul sodic este sub 10 mmol/zi sau peste 300 mmol/zi, adaptarea la aport se face în 1-3 zile, cu prețul unui bilanț cumulativ negativ sau pozitiv, antrenînd variații ale greutății sub 2 kg; după acest interval, bilanțul sodat redevine nul și greutatea redevine stabilă.

Pierderea și cîștigul în greutate se fac pe seama sectorului extracelular (SEC), pentru fiecare 140 mmol Na^+ pierduți sau reținuți pierzîndu-se sau cîștigîndu-se și 1000 ml de apă din SEC.

Bilanțul sodat negativ antrenează așadar întotdeauna și deshidratarea extracelulară (cu hipovolemie); această situație poate apărea în caz de:
- pierderi extrarenale de Na^+;
- pierderi renale de Na^+ consecutive unor leziuni renale sau unor anomalii de control de origine hormonală (insuficiență CSR) sau medicamentoasă (diuretice natriuretice).

Bilanțul sodat pozitiv cu hiperhidratare extracelulară poate fi provocat de:
- retenția tubulară renală de Na^+ (DFG fiind normal sau ușor scăzut), de exemplu prin hiperaldosteronism;
- incapacitatea renală de a excreta sodiul din cauza unei scăderi impotante a DFG.

Scanned with OKEN Scanner

I. HIPONATREMIA

DEFINIŢIE: scăderea concentraţiei plasmatice a Na^+ sub 135 mEq/l (< 130 mEq/l devine simptomatică).

În majoritatea cazurilor, hiponatremia este consecinţa unei retenţii de apă (administrată per os sau parenteral), surplusul hidric fiind rapid eliminat deoarece diluţia, respectiv hipoosmolaritatea, suprimă eliberarea ADH, permiţînd eliminarea unei urini diluate.

Mai rar este vorba de o hiponatremie prin pierdere de sodiu.

RAPEL ETIOPATOGENIC

Clasificarea hiponatremiilor se poate face în funcţie de:

1) **osmolaritatea plasmei** (scăzută/normală/crescută);
2) **starea de hidratare a SEC** (hiperhidratare/normală/deshidratare);
3) **capitalul sodic al organismului** (scăzut/normal/crescut).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. DIAGNOSTICUL ETIOPATOGENIC

1.1. Hiponatremiile cu hipoosmolaritate

Constituie majoritatea situaţiilor întîlnite în clinică.

Mecanismele hipoosmolarităţii:

- secreţie inadecvată (prea mare, relativă sau absolută) de ADH;
- ingestie exagerată de apă;
- tulburarea mecanismului de diluţie a urinei (incapacitatea rinichiului de a asigura clearance-ul necesar de apă liberă).

Consecinţe fiziopatologice:

În mod normal, hipoosmolaritatea inhibă eliberarea de ADH, permiţînd eliminarea unei urini diluate. Deficitul de funcţionare sau depăşirea acestui mecanism determină *hiperhidratare celulară* ca urmare a deplasării apei din SEC spre SIC.

Cauzele hiponatremiei:

1. Acumularea excesivă de lichid în SEC (determină hiponatremie cronică şi asimptomatică):
   - insuficienţa cardiacă congestivă;
   - ciroza hepatică decompensată vascular;
   - sindromul nefrotic.
2. Pierderea excesivă de Na^+ prin urină:
   - supradozajul de diuretice (administrate continuu, un timp îndelungat);
   - insuficienţa CSR (boala Addison) – deficit de mineralocorticoizi;
   - boala cronică renală;
   - nefropatia care pierde sare;
   - boala chistică medulară renală.
3. Pierderile extrarenale de solviţi:
   - gastrointestinale: diaree şi vărsături în pancreatita acută, ocluzia intestinală, disenterie;
   - cutanate: arsuri, transpiraţii excesive;
   - hemoragii.
4. Incapacitatea de excreţie a apei libere (cauza cea mai frecventă de hiponatremie acută şi simptomatică):
   - sindromul secreţiei inadecvate de ADH (SIADH);
   - deficitul de glucocorticoizi;
   - hipotiroidismul;
   - aportul redus de solviţi (potomanie pentru bere, malnutriţie);
   - polidipsia primară;
   - alcoolismul acut;
   - post-chirurgical;
   - iatrogen (la citostatice, antidepresive, antidiabetice, anticonvulsivante).

1.1.1. Hiponatremia cronică este practic asimptomatică sau cu simptome minime.

1.1.2. Hiponatremia acută

Simptomele depind de ritmul de instalare şi de gradul hiponatremiei.

Hiperhidratarea celulară consecutivă hipoosmolarităţii plasmatice şi migrării apei din SEC spre SIC se poate manifesta prin *edem cerebral* (creierul este cel mai vulnerabil organ). Situaţia se întîlneşte în special în caz de:

- administrare de cantităţi mari de fluide postoperator (la aceasta se adaugă durerea, hTA, greaţa şi drogurile care pot creşte secreţia de ADH, împiedicînd eliminarea renală de apă; femeile sunt mai predispuse decît bărbaţii);
- administrare de tiazidice (în special la femei vîrstnice).

Tumefierea osmotică a creierului este maximă în primele ore de hiponatremie, după care creierul se adaptează prin generarea de solviţi în SEC care vor favoriza diminuarea edemului.

Clinic – hiponatremie + hiperhidratare celulară:

a) moderată – cînd Na^+ < 125 mEq/l sau scade brusc (în cîteva minute) de la 140 la 130 mEq: cefalee, anorexie, greaţă ± vărsături, balonări;

b) severă – cînd Na^+ = 110-120 mEq/l sau scade brusc de la 130 la 120 mEq: cefalee violentă, letargie, dezorientare temporo-spaţială → convulsii tonico-clonice → comă.

Examenul fundului de ochi: edem cerebral.

Biologic: Ht crescut, VEM crescut.

1.2. Hiponatremiile cu normoosmolaritate

1.2.1. Marile hiperproteinemii (mielom multiplu, boală Waldenström)

Scanned with OKEN Scanner

1.2.2. Marile hiperlipoproteinemii

În mod normal, volumul de apă din plasmă este de 93%, restul fiind reprezentat de grăsimi şi proteine. În marile hiperproteinemii şi în marile hiperlipidemii, fracţia de apă plasmatică este redusă (în favoarea lipidelor şi a proteinelor care vor constitui o parte mai importantă a plasmei: 1 g proteine = 1 ml), de aceea, deşi concentraţia de Na^+ în apa plasmatică este normală, raportată la volumul total al plasmei aceasta este mai redusă → *pseudohiponatremie.*

Metodele moderne de determinare a ionogramei, utilizînd electrozi specifici pentru sodiu, oferă informaţii reale.

1.2.3. Adiţia de fluide izotonice nonsodate în SEC (la spălarea cu soluţii de glicină sau sorbitol din timpul rezecţiei transuretrale de prostată sau a formaţiunilor tumorale din vezică).

Clinic: evoluează asimptomatic.

1.3. Hiponatremiile cu hiperosmolaritate

1.3.1. Hiperglicemia brusc instalată

1.3.2. Administrarea de manitol

Creşterea osmolarităţii plasmatice determină ieşirea apei din celule, inducînd hiponatremie prin diluţie; natremia scade cu 1 mEq/l pentru fiecare 62 mg/dl de glucoză sau manitol. Deficienţa de insulină afectează permeabilitatea celulelor musculare la insulină, asfel încît glucoza se comportă ca un osmol eficace atrăgînd apa din celulele musculare şi determinînd *deshidratare celulară.*

Clinic – semne de deshidratare celulară:
- astenie, apatie, letargie;
- halucinaţii;
- tremurături musculare;
- uscăciunea limbii, scăderea secreţiilor salivare.

2. DIAGNOSTICUL FORMEI CLINICE

2.1. Hiponatremiile fără modificări ale SEC

Sunt consecinţa unei secreţii excesive de ADH (autonomă, independentă de stimulii volemici sau tensionali) sau a unei hipersensibilităţi a receptorilor tubulari la ADH (coborîrea pragului de sensibilitate a osmostatului – resetarea osmostatului).

2.1.1. Secreţia excesivă de ADH (sindromul Schwartz Bartter) determină iniţial oligurie hipertonă (raport osmolar U/P > 2) şi hipernatriureză (> 50 mmol/l), după care tulburarea se stabilizează (raport osmolar U/P ≈ 1 şi natriureză egală cu aportul).

Cauze:
- neoplazii: neoplasm bronhopulmonar cu celule mici (cauza cea mai frecventă), neoplasm pancreatic, neoplazii ORL, timom, tumori cerebrale;
- pneumonie;
- afecţiuni neurologice (meningite, sdr. Guillain Barre);
- porfirie acută intermitentă;
- iatrogen (vincristină, ciclofosfamidă, carbamazepină, clorpropamidă etc.).

Elemente de diagnostic:
- hiponatremie;
- hipoosmolaritate plasmatică;
- hiperosmolaritate urinară (> 100 mOsm/l);
- hipouricemie (< 140 μmol/l) – scade reabsorbţia tubulară;
- uree sanguină scăzută (< 2 μmoli/l).

Sunt normale:
- volumul extracelular;
- funcţia endocrină tiroidiană şi CSR;
- funcţia cardiacă, hepatică şi renală (FG = N).

2.1.2. Hipersensibilitatea receptorilor tubulari la ADH (resetarea osmostatului la un nivel inferior)

Cauze:
- malnutriţie;
- TBC;
- alcoolism;
- tulburări hormonale (hipotiroidie, insuficienţă CSR, panhipopituitarism);
- sarcină (prin gonadotrofina corionică excesivă).

Elemente de diagnostic:
- acuzele clinice lipsesc (asimptomatic);
- hiponatremie (< 135 mEq/l);
- hipoosmolaritate plasmatică;
- proba de diluţie şi concentraţie normală (spre deosebire de secreţia excesivă de ADH).

2.1.3. Hiponatremiile ADH-independente

2.1.3.1. Polidipsia primară (stimularea primară a setei)
- la persoanele anxioase, în afecţiuni psihice (în special la cei care consumă droguri antidepresive care induc uscăciunea gurii);
- leziuni hipotalamice.

Elemente de diagnostic:
- poliurie, polidipsie;
- hiponatremie (numai în cazurile cu consum de apă peste 10-15 l/zi care depăşeşte capacitatea maximă de diluare a urinii sau în cazurile cu excreţie insuficientă de apă).

2.1.3.2. Aportul dietetic redus – în special la băutorii de bere şi la malnutriţi.

2.1.3.3. IRC avansată – osmolaritatea crescută a urinei primitive determină creşterea diurezei în ciuda unei supresii adecvate de ADH.

2.2. Hiponatremiile cu hiperhidratare extracelulară

Reprezintă de fapt hiperhidratări globale cu retenţie de sodiu asociată cu retenţii hidrice, acestea din urmă fiind însă predominante.

Cauze:
- insuficienţa cardiacă (reducerea debitului cardiac determină scăderea volumui circulant eficace → stimularea baroreceptorilor sinocarotidieni → hiperaldosteronism

Scanned with OKEN Scanner

secundar şi creşterea ADH → retenţie hidrosalină); asociază frecvent sete persistentă (prin hiperangiotensinemie);
- ciroza hepatică (mecanism asemănător declanşat de creşterea patului vascular cu reducerea relativă a volemiei);
- sindromul nefrotic (ar asocia în plus mecanisme renale);
- aportul hidrosodat excesiv în IRC avansată (FG < 25 ml/1,73 m²): în ciuda diurezei care poate fi abundentă, cu urină hipotonică, diminuarea capacităţii de excreţie a apei libere poate determina hiponatremie.

Elemente de diagnostic:
- clinic:
  - edeme periferice
  - revărsate seroase (hidrotorax, hidropericard, ascită);
- biologic:
  - debit urinar redus (sau insuficient faţă de hipoosmolaritatea plasmatică)
  - osmolaritate urinară redusă
  - hiponatremie cu hiponatriureză (< 10 mmol/24h)
  - raport urinar $Na^+/K^+ < 1$ (hiperaldosteronism secundar).

2.3. Hiponatremiile cu deshidratare extracelulară

Sodiul total din organism este diminuat mai mult decît apa totală.

Hiponatremia este consecinţa:
- stimulării ADH produsă de hipovolemie;
- stimulării setei prin creşterea angiotensinemiei consecutiv creşterii ARP.

Ingestia abundentă de apă tinde să corijeze deficitul hidric al SEC şi să normalizeze volemia cu preţul scăderii natremiei şi osmolarităţii SEC.

Cauze:
- pierderi hidrosodate extrarenale:
  - cutanate (transpiraţii profuze)
  - digestive (vărsături, aspiraţii gastrice rău compensate, diaree, ocluzie intestinală, pancreatită);

  efect:
  - ◊ natriureză < 10 mmol/l
  - ◊ diureză < 500 ml /zi
  - ◊ raport osmolar U/P > 1,5;
- pierderi hidrosodate renale:
  - nefropatii interstiţiale cronice
  - polichistoză renală
  - regim desodat abuziv
  - insuficienţă CSR acută
  - abuz de diuretice în special la vîrstnici (mai frecvent la tiazidice decît la diureticele de ansă, la care hiponatremia este mai rară, inhibiţia transportului de NaCl la ansa Henle prevenind generarea gradientului contracurent şi limitînd astfel capacitatea ADH de a reţine apa; creşterea ureei şi a uricemiei + anamneza diferenţiază de sdr. Schwartz-Bartter.

TRATAMENT

1. REGIMUL IGIENO-DIETETIC

1.1. Repausul la pat se menţine pînă la restabilirea echilibrului hidroelectrolitic.

1.2. Dieta
- aport sodic adecvat tipului de hiponatremie;
- aport hidric adecvat tipului de hiponatremie (restricţie sau aport);
- aport potasic (în caz de deficit – dietă bogată în legume şi fructe).

2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

În funcţie de cauză:
- tratament hormonal substitutiv (mineralocorticoizi, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni);
- tratamentul diuretic se suspendă sau se administrează discontinuu, după caz;
- ablaţia tumorii în caz de hipersecreţie de ADH;
- tratamentul infecţiilor (care cresc secreţia de ADH).

3. TRATAMENTUL PATOGENIC

Condiţii prealabile:
- ♦ aprecierea osmolarităţii;
- ♦ bilanţul hidroelectrolitic şi aprecierea deficitului sodic:

$$\textit{Deficitul sodic}\ (\text{mEq/l}) = 0{,}6 \times G\ (\text{kg}) \times [140 - Na^+\text{actual}\ (\text{mEq/l})]$$

(140 = sodemia dorită)

(corect, ar trebui să ne raportăm nu la greutatea actuală, ci la cea preexistentă instalării deficitului sodic);
- ♦ aprecierea stării de hidratare; în caz de exces hidric:

$$\textit{Excesul hidric}\ (\text{l}) = 0{,}6 \times G\ (\text{kg}) \times (1 - Na^+\text{plasmatic actual}\ /140)$$

- ♦ aprecierea stării echilibrului acido-bazic pentru a decide cantitatea şi compoziţia lichidului perfuzat.

3.1. Hiponatremia hipoosmolară acută

Principii terapeutice:

1) Îndepărtarea cauzei ori de cîte ori este posibil.

2) În caz de depleţie a lichidului extracelular se administrează soluţii izotonice.

3) În absenţa depleţiei lichidului extracelular:
- ◊ dacă $Na^+ \geq 120$ mEq/l şi pacientul este asimptomatic → **restricţia aportului hidric;**

Scanned with OKEN Scanner

◊ dacă $Na^+ < 120$ mEq/l sau pacientul este simptomatic: → **soluție NaCl 9‰ ± diuretice de ansă** (dacă este necesar, depleție fluidică extracelulară).

N.B. Creșterea natremiei nu trebuie să fie brutală (> 1-2 mEq/l/h și/sau > 20 mmol/24h).

3.1.1. Corecția deficitului sodic

Corecția inițială mai agresivă (1,5-2 mEq/l/h) se recomandă doar în primele 3-4h și numai în caz de anomalii neurologice severe (convulsii, tulburări ale stării de conștiență); în această situație, rezolvarea edemului cerebral primează; nu se va depăși totuși 20 mEq/24h (preferabil 12 mEq/24h).

La pacienții asimptomatici, cu hiponatremie moderată, creșterea concentrației sodice se va face cu mai puțin de 0,5 mEq/l/h și cu

≤ 10 mEq/l/zi în prima zi, respectiv

≤ 18 mEq/l/zi în primele 48h.

Calculul cantității de sodiu de administrat în 24h:

Premiza de calcul: apa totală normală reprezintă

- 50% G la femei
- 60% G la bărbați

$$\textit{Cantitatea de sodiu necesar}\ (\text{mEq}) = 0{,}5(0{,}6) \times G\ (\text{kg}) \times (Na^+\text{dorit} - Na^+\text{actual})\ (\text{mEq/l})$$

Exemplu. Dacă la o pacientă de 60 kg dorim să-i creștem natremia de la 110 mEq/l la 120 mEq/l, deci cu 10 mEq/l/24h, cantitatea de sodiu necesară va fi

$$0{,}5 \times 60 \times (120\text{-}110) = 300\ \text{mEq}$$

N.B. a) acest calcul nu reprezintă decît o estimare, conduita practică impunînd monitorizarea natremiei începînd încă după primele 24h de tratament;

b) administrarea de K^+ (osmol eficace) în caz de hipopotasiemie poate crește natremia și osmolaritatea, corectînd atît hiponatremia cît și hipopotasiemia.

Mecanismele corecției hiponatremiei cu soluții saline:

1. soluția salină perfuzată avînd o concentrație de sodiu mai mare decît plasma (9 g NaCl ‰ = 154 mEq/l), Na^+ plasmatic va crește lent, cu cîte 1-2 mEq/l pentru fiecare 1000 ml NaCl 9‰ perfuzat;
2. umplerea volemică realizată de soluția salină va inhiba secreția de ADH, permițînd îndepărtarea excesului hidric și revenirea natremiei la normal.

Precauții la administrarea soluțiilor saline:

1. administrarea lentă a perfuziei;
2. monitorizarea clinică și biochimică a ionogramei;
3. eventuala asociere de analog ADH (dDAVP) pentru a încetini rata excreției de apă (cînd corecția natremiei este prea rapidă) sau folosirea de soluții cloruro-sodice hipertone (aceeași cantitate de sare, dar mai puțină apă): soluție NaCl 30‰ (513 mEq Na^+/l).

Riscul corecției prea rapide a natremiei

Respectarea limitării ritmului de corectare a natremiei se impune atît în hiponatremia acută, cît și în cea cronică.

Adaptarea creierului la edemul cerebral începe rapid, încă din prima zi, apa extracelulară trece spre LCR, iar apa intracelulară trece spre SEC prin eliminare de electroliți (Na^+, K^+) și osmoliți idiogeni (solviți organici) din celulele cerebrale; astfel, volumul cerebral tinde să revină la normal.

Dacă la revenirea la normal a volumului creierului se practică o corecție rapidă a unei hiponatremii severe (sub 115 mEq/l), se poate dezvolta o tulburare neurologică gravă – *demielinizarea osmotică (mielinoliza central-pozitivă)* consecutivă depleției apei din celulele cerebrale (care nu poate recupera osmoliții pierduți) sau/și unui mecanism alternativ la diminuarea volumului creierului reprezentat de creșterea excesivă de cationi (Na^+, K^+) în celulele cerebrale, cu efect toxic; simptomele apar la 2-6 zile de la corecția natremiei și sunt adesea ireversibile sau doar parțial reversibile: disartrie, disfagie, parapareză sau tetrapareză (mai rar convulsii), letargie, comă.

3.1.2. Administrarea de K^+

Soluția salină va fi suplimentată cu K^+ (30-40 mEq/l) ori de cîte ori s-au folosit (sau se suspectează doar) diuretice kaliumpenizante, chiar dacă potasiemia este normală (existînd de obicei o depleție de K^+ total).

3.2. Hiponatremia cu acumulare excesivă de lichid extracelular

Este de obicei asimptomatică, restricția de lichid fiind terapia principală în insuficiența cardiacă congestivă și în ciroza hepatică decompensată vascular.

În cazul hiperhidratării extracelulare prin incapacitate de excreție a apei libere, se va restrînge de asemenea ingestia de lichid (sub nivelul excretat) în caz de SIADH, polidipsie primară, IRC avansată; la pacienții cu hipotiroidism și insuficiență CSR, tratamentul hormonal substitutiv este suficient pentru corecție. Dacă urina este foarte concentrată (> 500 mOsm/kg) la pacienții cu SIADH se poate asocia FUROSEMID (inhibă resorbția NaCl în ansa Henle, interferînd mecanismul contracurent și inducînd rezistență la ADH); dacă trebuie administrat Na^+ pentru creșterea natremiei, la acești pacienți se vor folosi soluții hipertone saline (comportamentul sodiului fiind intact), altfel toată cantitatea de NaCl va fi excretată și natremia va scădea; administrînd soluții hipertone, se va elimina de asemenea întreaga cantitate de NaCl primită, dar într-un volum mai mare de apă decît cel primit, ceea ce va crește concentrația Na^+ sanguin.

La pacienții cu pierderi mari lichidiene (digestive sau supradozaj diuretic), soluția NaCl 9‰ crește inițial natremia (fiind ușor hipertonă față de plasma hipotonă), dar refacerea concomitentă a volemiei inhibă eliberarea de ADH, excesul lichidian fiind excretat printr-o urină maximal diluată; un aport suplimentar de apă sau mai bine de dDAPV ar fi benefic pentru a nu corecta prea rapid natremia.

La pacienții cu IRC hemodializați, folosirea unui lichid dializant cu o concentrație mai mare de Na^+ poate de asemenea crește prea rapid natremia; prezența unei concentrații crescute a ureei sanguine protejează relativ față de demielinizarea osmotică, îndepărtare ureei scăzînd osmolaritatea plasmei și încetinind viteza detumescenței cerebrale provocată de creșterea natremiei.

Scanned with OKEN Scanner

În toate aceste situaţii ar putea fi benefică introducerea INHIBITORILOR DE RECEPTORI AI ANGIOTENSINEI care produc o diureză strict apoasă; eliminarea efectului ADH ar putea conduce însă la o diureză exagerată, cu corectarea prea rapidă a hiponatremiei.

II. HIPERNATREMIA

DEFINIŢIE: creşterea concentraţiei plasmatice (serice) a $Na^+ > 145$ mEq /l.

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Hipernatremia este rezultatul unei *lipse relative de apă totală* în comparaţie cu sodiul total din organism, generînd *fluide hipertonice*. Ea reflectă întotdeauna o *stare de hiperosmolaritate extracelulară*, întrucît Na^+ este determinantul major al acestui compartiment.

În mod normal hiperosmolaritatea induce sete intensă şi stimulează ingestia de apă, de aceea hipernatremia semnificativă survine practic numai în caz de:
- lipsă a disponibilităţii apei;
- incapacitate de comunicare (la comatoşi);
- incapacitate de reţinere a lichidelor ingerate (intoleranţă digestivă: vărsături sau/şi diaree);
- percepţie insuficientă a setei (hipodipsie primară).

În mod normal, se pierd:
- prin transpiraţie 300-600 ml apă (în stările febrile 300 ml de transpiratie hipotonă pentru 1°C de febră) şi 10-15 l/zi în cazul eforturilor fizice intense în mediu cald (chiar pînă la 1 l/h);
- prin respiraţie ≈ 300 ml/zi (în hiperventilaţie – 150 ml/h);
- prin scaun ≈ 150 ml/zi.

Patogenic, hipernatremiile se împart în *absolute* şi *relative*:

A. Hipernatremiile relative se produc prin scăderea apei din organism:

1) Aport insuficient de apă:
- lipsa apei (naufragiaţi, sinistraţi);
- incapacitatea de a semnala setea:
  - sugari
  - comatoşi
  - intubaţi
  - disfazici
  - stări confuzionale.

2) Incapacitatea de a reţine apa ingerată:
- pierderi digestive:
  - vărsături, diaree
  - aspiraţie gastrică sau intestinală
  - fistule digestive;
- pierderi cutanate şi pulmonare:
  - transpiraţii excesive (stări febrile, şoc caloric)
  - plasmexodie (arsuri) = 5-10 l/zi
  - polipnee (stări febrile, în special la bătrîni);
- pierderi renale:
  - diabet insipid
  - diabet insipid nefrogen
  - insuficienţă renală cu poliurie
  - diureză osmotică la manitol, uree sau în diabetul zaharat dezechilibrat (pierderile de apă disproporţionat mai mari decît cele de sare)
  - alterarea capacităţii de concentrare a rinichiului în hipercalcemii şi hipopotasiemii.

3) Mecanisme multiple – pacienţi cu stări critice supuşi la nutriţie parenterală şi enterală:
- pierderi lichidiene anormale;
- incapacitate de semnalare a setei (stare confuzională, comă, intubare);
- înlocuiri lichidiene insuficiente.

B. Hipernatremiile absolute

1. Aport exagerat faţă de posibilităţile de eliminare:
- intoxicaţii cu săruri sodice;
- perfuzii cu soluţii saline hipertone;
- transfuzii de sînge în cantităţi mari;
- dializă extrarenală;
- alimentaţie artificială prelungită pe cale enterală sau parenterală.

2. Capacitate redusă de eliminare (faţă de aportul normal):
- IRC;
- glomerulonefrite;
- tubulopatii;
- hiperfuncţie CSR sau supradozaj corticoterapic.

3. Perturbarea osmostatului hipotalamic (resetare la valori mai mari ale natremiei) – leziuni hipotalamo-hipofizare.

Consecinţe fiziopatologice

Creşterea concentraţiei de sodiu în SEC va conduce la hiperhidratare extracelulară şi deshidratare intracelulară: hipervolemie → HTA → risc de EPA şi hemoragii cerebrale.

Dacă funcţia renală este bună, creşterea diurezei va compensa parţial hipernatremia prin eliminare crescută de Na^+ (urină cu concentraţii mari de Na^+, peste 300 mEq/l).

Deshidratarea celulară cu reducerea volumului creierului poate genera tracţiuni periculoase asupra vaselor ataşate calotei craniene; creierul se adaptează ulterior prin creşterea osmolarităţii celulare (atrage NaCl din interstiţiu şi generează osmoli organici, în special aminoacizi) şi refacerea volumului său normal.

Intervenţia terapeutică brutală de reducere a hipernatremiei poate determina hiperhidratare celulară cu edem cerebral, de aceea, şi în cazul hipernatremiei, corectarea trebuie efectuată lent, progresiv, prudent.

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

Context etiopatogenic sugestiv:

- aport insuficient de apă;
- pierderi excesive de apă;
- aport exagerat de sodiu (adesea iatrogen);
- patologie renală;
- hipercorticism sau supradozaj cortizonic.

Sindrom de deshidratare extracelulară hipertonică (cu deshidratare celulară asociată):

- sete (apare la pierderea a peste 2% din apa totală), ulterior înlocuită de greaţă;
- tegumente uscate, pliu cutanat persistent (turgor absent);
- mucoase uscate, limbă prăjită, disfagie;
- anxietate alternînd cu somnolenţă, apatie, privire fixă;
- musculatură hipertonă (redoare, rigiditate), hiperkinetică (spasme, convulsii), hiperreflectivitate osteo-tendinoasă;
- în final, hemoragii cerebrale sau meningeene (semne de focalizare).

Semne de hipovolemie:

- hTA ortostatică;
- colaps;
- oligurie (exceptînd diabetul insipid şi diureza osmotică).

1.2. Confirmarea paraclinică – natremia peste 147 mEq/l.

2. DIAGNOSTICUL FORMELOR ETIO-PATOGENICE SPECIALE

2.1. Diabetul insipid hipotalamic – este cauzat de secreţia insuficientă de ADH hipotalamic (afectarea neuronilor care sintetizează vasopresina) sau de leziuni ale tijei hipofizare (cu imposibilitatea transportului ADH la hipofiza posterioară) → incapacitatea de a concentra urina.

Cauze:

- traumatisme cerebrale accidentale sau operatorii;
- tumori cerebrale (primare sau metastatice);
- infecţii: meningite, encefalite;
- tulburări vasculare: anevrisme, insuficienţă circulatorie;
- leziuni infiltrative: histiocitoză, sarcoidoză;
- ingestia de etanol (diabet tranzitoriu);
- idiopatic (familial).

Diureza poate ajunge (în funcţie de severitate) la 5-20 l/zi; hipernatremia apare în caz de ingestă insuficientă.

2.2. Diabetul insipid nefrogenic – este cauzat de o lipsă de receptivitate a rinichiului la ADH şi poate fi:

a) congenital (alterarea genei pentru receptorul V_2 de pe cromosomul X sau a genei care codează canalul de apă – *AQUAMARIN CD*);

b) dobîndit:

- tulburări hidroelectrolitice: hipercalcemie, hipokaliemie;
- exces de droguri: litiu, demeclociclină, diuretice osmotice şi de ansă, antagonişti de vasopresină;
- insuficienţă renală cronică: rinichi polichistic, boală polichistică medulară, uropatie obstructivă, amiloidoză, boala lanţurilor uşoare.

2.3. Hipodipsia primară

Percepţia setei poate scădea uşor, dar cu consecinţe semnificative la vîrstnici. În rest, numai cazurile severe pot conduce la hipernatremie. Proximitatea celulelor secretoare de vasopresină faţă de centrul setei explică asocierea hipodipsiei cu defectul de vasopresină.

Cauze:

- traumatisme hipotalamice accidentale sau chirurgicale;
- AVC (la vîrstnici);
- tumori hipotalamice;
- esenţială (prin resetarea osmostatului hipotalamic).

TRATAMENT

1. REGIMUL IGIENO-DIETETIC

- evitarea eforturilor fizice (repaus la pat în formele severe);
- restricţie alimentară sodată – se folosesc alimente fără sare:
  - lapte şi brînză proaspătă
  - unt desodat
  - ulei, smîntînă
  - dulciuri
  - zarzavaturi
  - pîine fără sare;
- se evită:
  - carnea sărată sau afumată
  - peştele oceanic
  - ouăle
  - pîinea obişnuită
  - pastele făinoase
  - lactatele obişnuite
  - varza acră, saramura
  - unele legume (sfeclă, conopidă, ţelină, castraveţi, usturoi, ceapă, leguminoase uscate, ciuperci, ridichi);
- alimentele se prepară fără sare;
- nu se adaugă sare la consum;
- restrîngerea proteinelor (0,5 g/kgc/zi);
- regim bogat caloric (mn. 200 g glucide/zi) pentru a evita catabolismul proteic;
- aport lichidian liber.

Scanned with OKEN Scanner

2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

- combaterea vărsăturilor şi a diareei;
- echilibrarea diabetului (la nevoie cu insulină);
- suspendarea corticoterapiei sau administrarea acesteia intermitent;
- tratamentul eventualelor infecţii;
- tratamentul hormonal de substituţie în diabetul insipid:
  - vasopresină hidrosolubilă
  - vasopresină tanat
  - analogi sintetici: 8-lizin-vasopresină, desmopresină;
- medicaţie adjuvantă în diabetul insipid:
  - clopramidă, carbamazepină, clofibrat
  - clorotiazidă în diabetul insipid nefrogen.

3. TRATAMENTUL PATOGENIC

Corecţia deficitului hidric impune aprecierea prealabilă a două aspecte:

1) cantitatea necesară;
2) ritmul optim.

Cantitatea necesară este reprezentată de suma deficitului hidric + pierderile suplimentare:

○ deficitul de apă liberă =

$$6{,}6 \times G(kg) \times (natremia/140 - 1)(mEq)$$

○ pierderile suplimentare se calculează adăugînd la *diureza + 500 volumul lichidian din diaree, vărsături + 50 de ml de apă pentru fiecare 1°C peste 37°C.*

– în cazurile mai puţin severe (pacient conştient) deficitul poate fi corectat pe cale orală, iar la nevoie (în caz de greaţă) pe sondă nazogastrică folosind APA PURĂ;

– în cazurile severe, care necesită administrare parenterală, se folosesc soluţii hipotone de glucoză (5% sau 2,5% prin diluare ana partes cu apă distilată); apa diluată nu se poate folosi ca atare parenteral (induce hemoliză); glucoza metabolizîndu-se, apa rămasă va reduce tonicitatea şi va scădea natremia plasmei; în caz de hiperglicemie preexistentă, se va tampona cu 1 U de insulină rapidă la 2 g de glucoză administrată; crescînd osmolaritatea plasmei, hiperglicemia creşte diureza osmotică.

Atenţie! Soluţia de NaCl 4,5‰ poate fi utilizată doar în caz de colaps (dar nu în cazurile cu IC congestivă, IRC, sau intoxicaţii acute cu sare).

Ritmul de administrare a lichidelor poate fi relativ rapid în hipernatremia acută; în cazurile cronice însă (hipernatremie instalată în decurs de mai mult de 24h) natremia trebuie scăzută cu 1-2 mmol/l/h pînă la ameliorarea simptomelor, după care ritmul se încetineşte astfel încît normalizarea să se facă în 24-48h.

Dacă după ameliorarea iniţială survine deteriorarea neurologică (edem cerebral), corectarea deficitului hidric se va face discontinuu.

Indiferent de calea de administrare, corecţia deficitului calculat va fi de maximum 50% în primele 24h (plus pierderile).

Alte precauţii:

- corecţia eventualului deficit potasic (la 2-3h de la începutul tratamentului, potasiemia scade);
- corecţia eventualei acidoze metabolice asociate, fie cu bicarbonat de sodiu (dar atenţie la aportul de Na^+), fie cu THAM (250 ml/zi, aportul fiind de cca 7 mEq NaCl + 1 mEq KCl).

Complicaţii posibile:

- edemul cerebral (se previne prin reducerea lentă a natremiei);
- hemoliza intravasculară (în caz de administrare rapidă de lichide hipotone în cantitate mare sau de apă distilată i.v.);
- EPA (mai ales la cardiaci şi vîrstnici) în administrarea rapidă.

4. PARTICULARITĂŢI TERAPEUTICE

4.1. Hipernatremiile prin pierderi de lichide hipotone, cu stare de colaps au ca prim obiectiv restabilirea volemiei (folosind soluţie de NaCl 9‰ care oricum este hipotonă faţă de plasma hipernatremică); după redresarea TA, se va combate hipernatremia cu soluţie NaCl 4,5‰ sau glucoză 5%. Se vor combate cauzele deshidratării.

4.2. Hipernatremia secundară administrării de soluţii hipertone (NaCl sau $NaHCO_3$), de obicei acut instalată, se poate corecta rapid prin administrarea de apă + Furosemid; în caz de încărcare volemică mare sau insuficienţă renală, se impune dializa extrarenală.

4.3. Hipernatremiile prin pierderi de apă pură beneficiază de administrarea de apă conform calculului deficitului hidric (apă p.o. sau glucoză 5% diluată cu apă distilată i.v.), fără a depăşi, în primele 24h, completarea deficitului hidric (ritm de perfuzie lent).

4.4. Hipernatremia prin hipodipsie primară impune (după corecţia hipernatremiei), administrarea zilnică de lichide ca tratament obligatoriu (în funcţie de diureză), suplimentat în caz de pierderi crescute (febră, efort).

4.5. Hipernatremia prin diabet insipid hipotalamic impune tratament cu vasopresină apoasă DDAVD (1-deamino-8D-arginin-vasopresină), analog sintetic cu semiviaţă mai lungă şi efecte vasoconstrictoare mai slabe decît vasopresina nativă; doza: 1-2 μg i.v. sau s.c. sau 5-20 μg la 12h spray nazal.

Formele uşoare (parţiale) pot fi tratate fără terapie hormonală, cu CLORPROPAMIDĂ (potenţează efectele renale ale vasopresinei naturale) sau CARBAMAZEPINĂ (stimulează secreţia de vasopresină, dar cu efecte secundare).

4.6. Hipernatremia din diabetul insipid nefrogen nu beneficiază de tratament substitutiv, ci de:

- dietă hiposodată, hipoproteică;
- diuretice tiazidice (scad volumul SEC şi deci cantitatea de urină ajunsă în tubul distal, dar cu preţul hipopota-

Scanned with OKEN Scanner

siemiei) + INDOMETACIN (scade FG).

4.7. Hipernatremia din diabetul insipid prin administrare de litiu:

- AMILORID (blochează canalele de Na^+ din tubul colector şi limitează intrarea litiului în celulă, reducîndu-i toxicitatea);
- evitarea hidroclorotiazidei care, inducînd o balanţă negativă a Na^+ à la longue, creşte reabsorbţia proximală a litiului.

CONVERSIA UNITĂŢILOR SISTEMULUI INTERNAŢIONAL (USI) ÎN UNITĂŢI CONVENŢIONALE (UC)

CONSTANTA	USI	Factorul de conversie	UC
Creatinină (sînge)	µmol/l	× 0,113	mg/l
Creatinină (urină)	mmol/l	× 0.113	mg/l
Clearance creatinină	ml/s	× 60	ml/min
Acid uric (sînge)	µmol/l	× 0,168	mg/l
Acid uric (urină)	mmol/24h	× 168	mg/24h
Uree	mmol/l	× 0,06	g/l
Na, K, Cl, CO_2	mmol/l	× 1	mEq/l
Osmolaritate	mmol/l	× 1	mOsm/l
Fier	µmol/l	× 5,58	µg/dl
CTLF	µmol/l	× 5,58	µg/dl
Bilirubină	µmol/l	× 0,585	mg/l
Calciu	mmol/l	× 40	mg/l
Magneziu	mmol/l	× 24,3	mg/l
Fosfor	mmol/l	× 31	mg/l
Acid piruvic	mmol/l	× 88	mg/l
Acid lactic	mmol/l	× 90	mg/l
PO_2	kPa	× 7,502	mm Hg
PCO_2	kPa	× 7,502	mm Hg
Glucoză	mmol/l	× 0,180	g/l
Colesterol	mmol/l	× 0,387	g/l
Trigliceride	mmol/l	× 0,875	g/l

Scanned with OKEN Scanner

44. NEFROPATIILE GLOMERULARE

DEFINIŢIE: afecţiuni ale parenchimului renal în care leziunile iniţiale ating prioritar glomerulii.

Semnele clinice şi anomaliile biologice care însoţesc NG sunt rezultatul direct sau indirect al unor perturbări fundamentale:

- alterarea permeabilităţii selective a peretelui capilarelor glomerulare, ceea ce conduce la proteinurie;
- reducerea suprafeţei de filtrare (difuză sau limitată), antrenînd o reducere a filtrării glomerulare;
- anomalii ale excreţiei de apă şi sodiu, provocînd edeme şi/sau HTA;
- migrarea elementelor figurate din sînge în lumenul nefronilor, antrenînd excreţia urinară de GR şi GA, cu formare de cilindri hematici sau leucocitari.

Asocierea în proporţii variabile a acestor perturbări realizează diferite sindroame clinice:

1. Sindromul nefritic acut

Se defineşte prin apariţia acută a hematuriei, proteinuriei şi cilindrilor hematici, frecvent asociată cu edeme şi HTA; afecţiunea survine pe rinichi intact, fiind adesea reversibilă.

2. Glomerulonefrita rapid progresivă

Prezintă un tablou asemănător cu sindromul nefritic acut (HTA fiind însă mai puţin marcată sau absentă), cu deteriorare rapid progresivă (săptămîni sau luni) a funcţiei renale, pînă la insuficienţă renală terminală.

3. Sindromul nefrotic

Se defineşte prin proteinurie masivă > 3,5 g/24h/1,73m² (în special pe seama albuminelor), hipoalbuminemie consecutivă (< 3 g/dl) şi (frecvent) sindrom edematos şi hiperlipidemic.

4. Anomaliile urinare asimptomatice

Se caracterizează prin:

- hematurie (micro- sau macroscopică) ± proteinurie nonnefrotică;
- proteinurie izolată.

Nu se însoţesc de HTA sau alterări ale funcţiei renale.

5. Glomerulopatia cronică

Persistenţa sau progresia procesului patologic (manifestat printr-unul din sindroamele de mai sus) se poate perpetua prin proteinurie, anomalii de sediment, HTA, reducerea FG. Evoluează îndelungat (ani, decenii), putînd progresa spre insuficienţă renală terminală, ireversibilă, cu atrofie renală bilaterală.

Mecanismele patogenice ale bolilor glomerulare

A. Mecanisme imunologice de bază

Se descriu două modalităţi:

1) **glomerulopatii prin Ac anti-MBG**, cu depozit continuu, liniar de IgG şi complement, evidenţiabile prin imunofluorescenţă (IF), de tip *sindrom Goodpasture*;
2) **glomerulopatii prin complexe imune circulante** (CIC) preformate în circulaţie şi reţinute în glomeruli (depozite granulare discontinue, evidenţiabile prin IF), de tip *glomerulonefrită difuză post-streptococică* (GNDPS); CIC se pot forma şi în glomeruli, unde Ag exogeni ar fi "plantaţi" în mesangiu, formîndu-se CIC "in situ" (ca în GN cu IgA, purpura reumatoidă); în general, CIC sunt supuse acţiunii sistemului fagocitar mononucleat (din ficat, splină, ganglioni) care le sustrage din circulaţie şi le degradează.

Depozitarea intraglomerulară de CIC este condiţionată de următorii factori:

- proprietăţile fizice ale CIC: diametru, concentrare plasmatică importantă, sarcina electrică;
- proprietăţile glomerulului: funcţia de barieră de filtrare

Scanned with OKEN Scanner

excesivă a MBG, rolul de "captor" de macromolecule exercitat de mesangiul glomerular;
- condiţiile hemodinamice intraglomerulare (variabile sub influenţa factorilor vasoactivi: angiotensină, catecolamine, prostaglandine, kinine, histamină).

Antigenii implicaţi în dezvoltarea GN sunt:
- **antigeni endogeni** (autologi): Ag nuclear (LES), Ag carcino-embrionar, Ag tumoral, Ag epiteliului tubular renal, Ig;
- **antigeni exogeni:** bacterii, paraziţi, virusuri.

Intervenţia imunităţii celulare în patogenia GN este probabilă; rolul unei anomalii a LyT a fost evocat în NG cu leziuni minime.

B. Mecanisme imunologice intermediare

Intervenind succesiv sau simultan, sunt declanşate de reacţia Ag-Ac şi se află la originea unor reacţii inflamatorii, trombotice sau necrotice:
- activarea complementului seric;
- acţiunea polinuclearelor şi limfocitelor;
- eliberarea unor mediatori ai inflamaţiei;
- eliberarea de enzime lizosomale din citoplasma celulelor cu rol în fagocitoză;
- producerea şi eliberarea de radicali oxigenaţi liberi (ROL), cu rol citotoxic;
- activarea trombocitelor;
- activarea ciclooxigenazei şi lipooxigenazei;
- eliberarea de amine vasoactive şi kinine;
- fenomene de coagulare intraglomerulară.

C. Mecanisme neimunologice

Pot acţiona, independent sau complementar, prin:
- **alterarea MBG** de cauză biochimică sau metabolică (DZ, amiloidoză);
- **coagulare intravasculară** (sdr. hemolitic uremic, vasculite, toxemie gravidică);
- **hiperfiltrare şi hiperpresiune glomerulară** consecutive reducerii numărului de nefroni sau creşterii sarcinii osmolare (DZ) care favorizează scleroza glomerulară.

I. GLOMERULONEFRITA ACUTĂ

DEFINIŢIE: NG caracterizată printr-un proces exsudativ şi proliferativ difuz de origine inflamatorie acută, iniţiat şi mediat prin mecanisme imuno-alergice de tipul bolii cu complexe imune circulante (CIC), antigenele fiind de natură bacteriană sau imunoglobuline autologe modificate de izoenzimele bacteriene.

Complexele imune formate vor determina activarea complementului, hipocomplementemia fiind cvasiconstantă. Examenul histopatologic renal este definitoriu, evidenţiind o proliferare difuză endocapilară, celulele fiind de tipul exsudativ acut – PMN şi monocite; imunofluorescenţa relevă depozitele granulare de IgG şi C3 situate endoluminal, de-a lungul pereţilor capilarelor glomerulare şi în mesangiu.

Etiologie:

Cele mai frecvente organisme implicate în etiologia GNA post-infecţioase sunt:
- bacterii
  - *Streptococi* (grup A β-hemolitic, viridans, pneumoniae)
  - *Staphylococi* (aureus, epidermidis)
  - *Meningococi*
  - *Leptospira*
  - *Treponema*
- virusuri
  - *Cytomegalovirus*
  - *v. Epstein-Barr*
  - *Varicella*
  - *Influenzae*
  - *Coxsackie*
- paraziţi
  - *Toxoplasma*
  - *Ricketsia*
  - *Trichinella*

Cea mai frecventă etiologie este reprezentată de infecţia streptococică, incidenţa acesteia fiind în scădere în ţările dezvoltate (< 0,2‰), dar menţinîndu-se ridicată în cele subdezvoltate (3‰).

A. GLOMERULONEFRITA ACUTĂ POSTSTREPTOCOCICĂ

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

- istoric recent (10-15 zile) de infecţie streptococică (angină, infecţii cutanate);

- prezența unui **sindrom nefritic acut:**
  - edeme albe, moi, periorbitare (apoi și retromaleolare) rapid dezvoltate (prezente în 85% din cazuri)
  - HTA moderată (60-70% din cazuri), fără semne de evoluție de durată (absența HVS, FO normal), dar cu potențial de producere a unor complicații: encefalopatie hipertensivă (20% din cazuri), EPA
  - oligurie cu urine concentrate, dar sărace în sodiu, (35% din cazuri);
  - proteinurie neselectivă (< 3 g/zi);
  - sediment urinar bogat: hematurie prezentă inițial la toți bolnavii (macroscopică în 50% din cazuri), cu cilindri hematici și hematii dismorfice, dominînd leucocituria la testul Addis
  - retenție azotată moderată, cu diminuarea ClCr (< 90 ml/min/1,73m²) la toți bolnavii, dar cu creșteri notabile ale ureei și creatininei în sînge la 1/3 dintre pacienți.

1.2. Confirmarea diagnosticului

- **creșterea tranzitorie a titrului anticorpilor la antigenele streptococice:** ASLO, anti-DNAasa;
- **scăderea precoce a complementului seric** (CH_{50}) și a fracțiunilor sale C_3 și C_4, cu revenire la normal în 4-8 săptămîni (persistența ulterioară a hipocomplementemiei sugerează GN mesangio-capilară);
- **puncția biopsie renală** (necesară doar în caz de dubiu): aspect de GN acută difuză proliferativă endocapilară exsudativă.

2. DIAGNOSTICUL FUNCȚIONAL

Nivelul alterării funcționale are importanță doar pentru prognosticul imediat:

- reducerea FG;
- lipsa alterării funcției tubulare.

Menținerea alterărilor funcționale sugerează însă tendința la cronicizare.

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAȚIILOR

3.1. Deteriorarea funcției de epurare a rinichiului – IRA

3.2. Complicațiile legate de retenția hidrosalină și creșterea bruscă a TA: encefalopatie hipertensivă (edem cerebral), hemoragii cerebrale (inclusiv retiniene), EPA.

3.3. Complicațiile legate de scăderea capacității de apărare: infecții urinare, bronhopneumonii.

4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

4.1. GNA postinfecțioase de altă etiologie

4.2. Sindroame nefritice acute de etiologie neinfecțioasă

- boli renale primitive: GN rapid progresivă, GN cu IgA;
- afecțiuni sistemice cu atingere renală: vasculite, sdr. Goodpasture.

4.3. GN (manifestate prin sdr. nefritic acut, anomalii asimptomatice sau mai rar sindrom nefrotic) **asociate cu hipocomplementemie**

- boli renale primitive: GN mesangio-capilară;
- afecțiuni sistemice cu atingere renală: LES, crioglobulinemie, hepatite virale (B și/sau C).

PROFILAXIE

Depistarea și tratamentul energic al infecțiilor streptococice (angine, scarlatine) prin penicilinoterapie: PENICILINĂ G 800.000-1.600.000 UI/zi × 14 zile; se poate folosi de asemenea Penicilina-retard (o unică injecție de 1.200.000 UI) sau Penicilină V (cu eficiență mai slabă). În caz de alergie la peniciline se recurge la Eritromicină.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

1.1. Repausul la pat, în condiții de spitalizare, este pe deplin justificat deoarece efortul fizic

- (și ortostatismul) determină scăderea fluxului sanguin renal, deci reducerea FG și scăderea diurezei;
- crește metabolismul, cu hiperproducție de substanțe azotate, în condițiile în care elasticitatea funcțională renală este afectată;
- favorizează complicațiile (în special cardiovasculare).

Se menține în cursul perioadei de stare pînă la dispariția edemelor, HTA, hematuriei, normalizarea VSH și remiterea sindromului inflamator sistemic:

- dacă după 3 luni, edemele și sindromul urinar au dispărut, dar persistă HTA, se suspicionează cronicizarea, însă bolnavul poate fi mobilizat;
- dacă dimpotrivă, au dispărut edemele și HTA, iar VSH s-a normalizat, dar sindromul urinar nu s-a ameliorat, repausul va fi prelungit.

Reluarea activității se va face treptat și progresiv.

1.2. Dieta → **scăderea aportului de sare și lichide**, proporțional cu gravitatea HTA, edemelor și oliguriei.

Proteinele se reduc la 0,5-0,6 g/kgc, adaptat gradului de retenție azotată, urmărindu-se în special ameliorarea tulburărilor digestive declanșate de acumularea în timp scurt a cataboliților azotați; în formele oligo-anurice, restricția de proteine se va fi asocia cu restricție hidrică și potasică (vezi *IRA*). **Glucidele** și **lipidele** vor acoperi necesitățile energetice.

Scanned with OKEN Scanner

2. TRATAMENTUL ANTIINFECŢIOS

- PENICILINĂ G 1,2-2 mil UI x 10-15 zile, apoi BENZATIN-PENICILINĂ 1,2 mil UI la 14 zile, pînă la normalizarea ASLO; în caz de intoleranţă, se va administra ERITROMICINĂ.

Asanarea chirurgicală a focarelor de infecţie se va opera abia la 6-8 săptămîni după ameliorarea semnelor clinice (exceptînd urgenţele: flegmon amigdalian, abcese, sinuzite purulente); intervenţia va fi precedată şi urmată timp de 7 zile de administrare de antibiotice.

3. TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Hipertensiunea arterială

HTA moderată poate fi rezolvată numai prin repaus la pat şi dietă. În general, s-a observat faptul că, atunci cînd TAd < 100 mm Hg şi scade în urma instituirii repausului la pat, nu va fi necesară medicaţia hipotensoare, tratamentul igieno-dietetic fiind suficient; în caz contrar este necesară instituirea de urgenţă a tratamentului medicamentos antihipertensiv.

În absenţa unor urgenţe hipertensive, medicaţia antihipertensivă orală este eficientă, de preferat fiind blocantele canalelor de calciu şi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Diureticele nu vor fi utilizate izolat, ci doar în asociere cu alte clase terapeutice. Sunt indicate drogurile cu durată scurtă de acţiune, pentru efectul lor imediat:

- NIFEDIPINĂ 10-20 mg p.o. sau s.l., apoi 10 mg/4-6h;
- CAPTOPRIL 12,5-25 p.o., apoi 25 mg/8h.

În caz de urgenţe (edem cerebral, EPA):

- NIFEDIPINĂ 20 mg s.l. (efect în 15'), repetabil la 20-30' în caz de eşec;
- NITROPRUSIAT DE SODIU 0,5-8 μg/kgc/min i.v. (eficienţă imediată şi manevrabilitate excelentă a debitului în funcţie de efect);
- DIAZOXID 300 mg (1 f) i.v. ultrarapid (efect imediat);
- HIDRALAZINĂ 6,25-12,5 mg i.v. lent;
- FUROSEMID 1-4 mg/kgc i.v. (efect în 5').

În caz de oligo-anurie persistentă asociată se poate recurge la dializă.

4.2. Hiperhidratarea se combate prin:

- restricţia aportului hidric (diureza + 500 ml) sub monitorizare;
- diuretice de ansă: FUROSEMID 40-80 mg/zi p.o. (i.v. atunci cînd FG < 50%);
- dializa în cazuri severe (oligoanurie, atacuri repetate de EPA).

N.B. a) hiponatremia (de obicei prin diluţie) impune doar restricţie hidrică; în cazuri severe, simptomatice – dializă cu ultrafiltrare şi concentraţie de sodiu crescută în baia de dializat;

b) tratamentul patogenic (cu imunosupresoare, corticoizi, antiagregante plachetare) *NU* oferă avantaje suplimentare, nici chiar în cazurile cu formaţiuni crescent, inclusiv la copii (Roy et al., 1985).

4. DISPENSARIZAREA

În faza acută şi pe termen scurt, mortalitatea (cca 2%) poate fi redusă la zero dacă se recurge la dializă.

Pe termen lung, cronicizarea se produce în 15-25% din cazuri (Suky & Massry, 1998), de aceea dispensarizarea este obligatorie, presupunînd:

- controlul periodic al TA, proteinuriei şi funcţiei renale;
- evitarea eforturilor fizice mari sau/şi susţinute pe o perioadă de minimum 2 ani;
- vaccinarea şi seroterapia sunt interzise.

Cronicizarea apare mai frecvent la adulţi (decît la copii) şi în cazurile sporadice (decît în cele epidemice); este sugerată de menţinerea HTA, proteinuriei, hematuriei şi retenţiei azotate luni/ani după episodul acut. Menţinerea hipocomplementemiei peste 4 săptămîni impune PBR sau reanalizarea probelor histologice iniţiale (GN membranoproliferativă posibilă).

B. GLOMERULONEFRITA ACUTĂ DIN ENDOCARDITA BACTERIANĂ

INCIDENŢA

- forma difuză, prezentă la cca 33% dintre pacienţii netrataţi este excepţională la bolnavii trataţi;
- formele segmentare/focale, prezente la 48% dintre pacienţii netrataţi, scad la jumătate în cazul celor trataţi (Spain et al., 1998);
- cronicizarea în cazurile tratate este rară.

PARTICULARITĂŢI CLINICE

- anomalii urinare asimptomatice în formele segmentare/focale;
- sindromul nefritic în formele difuze este similar cu cel din GNAPS, dar HTA este modestă sau absentă, iar retenţia azotată mai frecventă.

PARTICULARITĂŢI TERAPEUTICE

Eradicarea focarului infecţios este esenţială, succesul determinînd vindecarea renală în majoritatea cazurilor. Ameliorarea funcţiei renale (inclusiv cazurile cu insuficienţă renală severă) poate dura săptămîni sau luni după completarea curei antibiotice.

Doar în cazurile severe, cu retenţie azotată importantă ce necesită terapie de supleere renală, au fost sugerate, pe lîngă antibioterapia specifică, plasmafereza ± corticoterapie (Kaufman et al., 1998).

Scanned with OKEN Scanner

II. GLOMERULONEFRITA RAPID PROGRESIVĂ

DEFINIŢIE: Glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP) este caracterizată clinic printr-o deteriorare progresivă a funcţiei renale spre insuficienţă renală stadiul terminal, într-un interval de săptămîni/luni şi avînd ca substrat histopatologic prezenţa extensivă a formaţiunilor de tip crescent (Couser, 1988).

Formarea crescentului reprezintă răspunsul nespecific în faţa unei agresiuni severe asupra peretelui capilar, determinînd efracţia componentelor plasmatice (celule inflamatorii + proteine) în spaţiul Bowman şi fibrinogeneza consecutivă.

N.B. a) crescentul poate fi întîlnit în orice formă de boală glomerulară severă, primitivă sau secundară (inclusiv în GN postinfecţioasă);

b) severitatea afecţiunii renale este direct legată de prevalenţa formaţiunilor de tip crescent la biopsia renală (numărul de glomeruli afectaţi), interesarea a peste 80% din glomeruli indicînd de obicei absenţa răspunsului la tratament.

Tipuri de GNRP – apariţia crescentului (şi implicit evoluţia rapid progresivă) poate surveni în următoarele trei situaţii:

- complicaţie a unor afecţiuni sistemice primare: GN postinfecţioasă, GN din boli autoimune şi imun-mediate, GN din neoplazii, GN din afecţiuni metabolice etc.;
- complicaţie în evoluţia unei glomerulopatii primitive: GN focală şi segmentară, GN mesangială, GN membranoasă, GN mesangio-capilară, boală Berger;
- tipul idiopatic:
  - ◊ tip 1 – cu anticorpi anti-membrană bazală (12%)
  - ◊ tip 2 – cu depozite de complexe imune (44%)
  - ◊ tip 3 – pauciimun (44%) la nivel glomerular evidenţiindu-se inflamaţia şi necroza, dar depozitele imune fiind absente (Anganco, 1944); aproape toţi pacienţii cu acest subtip prezintă Ac ANCA (anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies) şi pot avea simptome sistemice proprii unei vasculite – *poliangeita microscopică.*

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

- sindrom nefritic acut persistent (în ciuda tratamentului):
  - edeme/oligurie + HTA modestă
  - proteinurie variabilă, de obicei non-nefrotică
  - sediment urinar bogat: hematurie macroscopică, cu cilindri hematici şi hematii dismorfice
  - retenţie azotată în toate cazurile (adesea cu creatininemie > 3 mg/dl) instalată rapid şi progresiv (tablou de IRA de etiologie glomerulară cu tendinţă de cronicizare, în absenţa unui tratament adecvat conducînd în cîteva luni la tablou de IRC stadiu terminal în 95% din cazuri;
- sindrom general nespecific:
  - subfebrilitate
  - astenie
  - scădere ponderală
  - stare flu-like.

1.2. Confirmarea diagnosticului

PBR este obligatorie – se va practica *de urgenţă* în orice sindrom nefritic acut care nu are tendinţa de a regresa după 48 de ore de tratament corect.

Evidenţierea formaţiunilor crescent în peste 50% dintre glomeruli, ocupînd peste 50% din circumferinţa glomerulară, stabileşte diagnosticul pozitiv de certitudine.

TRATAMENT

GNRP reprezintă o **urgenţă medicală!**

Tratamentul trebuie început cît mai precoce (preferabil la creatininemie < 7 mg/dl), eficacitatea fiind dramatic redusă odată cu instalarea oliguriei. Necesitatea instituirii terapiei de supleere apare în cazul afectării a peste 80% dintre glomeruli (Andrassy, 1991).

1. TERAPIA IMUNODEPRESIVĂ

1.1. Tratamentul de atac

° METILPREDNISOLON 1000 mg/zi × 3-5 zile consecutiv, în perfuzie i.v. de 30', urmat de PREDNISON 1 mg/kgc/zi; eficienţa puls-terapiei este net superioară administrării orale; eşecul se explică prin dominanţa leziunilor ireversibile de tip fibros.

° CICLOFOSFAMIDA 600 mg/m² în perfuzie i.v. iniţiată după primele 3 zile de puls-terapie cortizonică, repetat la 2 săptămîni şi apoi lunar timp de 6 luni.

Precauţii:

- în caz de clearance de creatinină sub 25 ml/min doza primei administrări se reduce la 0,5 g/m²;
- la 10 zile după fiecare administrare se analizează leucograma: dacă PMN scad sub 1500/mm³, doza se reduce la 50%, dacă PMN sunt peste 3000/mm³ se poate creşte doza la 800 mg/m².

Scanned with OKEN Scanner

◦ AZATIOPRINA 100 mg/zi este mai puţin eficientă.

N.B. Tratamentul se iniţiază imediat după efectuarea de urgenţă în primele 48h a PBR şi se ajustează ulterior în funcţie de rezultatul examenului histopatologic; orice întîrziere duce la leziuni ireversibile de glomeruloscleroză.

1.2. Tratamentul de întreţinere

După obţinerea remisiunii se continuă timp de 12 luni cu PREDNISON în regim alternativ (reducînd doza progresiv pînă la 20 mg la 2 zile) asociat cu CICLOFOSFAMIDĂ sau AZATIOPRINĂ (preferabilă pentru evitarea toxicităţii – doza maximă tolerabilă este de 200 mg/kgc). Controlul leucogramei este obligatoriu la fiecare 10 zile.

2. PLASMAFEREZA

Principiu: epurarea plasmei de Ac liberi circulanţi, CIC, mediatorii inflamaţiei, fracţiunile complementului; medicaţia imunodepresivă administrată concomitent reduce formarea de noi anticorpi.

Regim: schimburi zilnice de cîte 4-6 l × 4-6 zile.

Indicaţii: vasculita sistemică ANCA (+) şi GNRP tip 3 cu funcţie renală deteriorată, impunînd terapie de supleere renală (plasmafereza permite de obicei oprirea dializei şi continuarea doar a tratamentului conservator).

Riscuri: infecţios (potenţat de medicaţia imunodepresivă).

Efecte favorabile: creatininemia scade după 7-10 zile, hematuria dispare în 3-6 luni; proteinuria iniţial creşte, apoi scade, fără a dispărea (leziuni reziduale ireversibile); dintre pacienţii cu răspuns favorabil, 60% îşi vor ameliora progresiv funcţia renală, la ceilalţi obţinîndu-se o frînare a evoluţiei spre IRC stadiul terminal; recăderile sunt marcate specific de reapariţia Ac ANCA şi a sdr. nefritic acut (survin în cca 30% din cazurile cu tipul 3).

III. SINDROMUL NEFROTIC

DEFINIŢIE: stadiul evolutiv al unor afecţiuni renale sau extrarenale, în care o proteinurie severă (> 3,5 g/zi) determină hipoproteinemie (< 6 g/dl) + hipoalbuminemie (< 3 g/dl), cu retenţie hidrosalină (edeme) şi tulburări ale metabolismului lipidic, consecutiv creşterii sintezei lipoproteinelor (hiperlipidemie, lipidurie, hipercolesterolemie).

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Proteinuria este determinată de afectarea permeabilităţii glomerulare, aceasta putînd să rezulte fie ca urmare a modificării proprietăţilor electrice ale membranei bazale, fără modificări structurale evidente la microscopia optică, sau consecutiv unor anomalii structurale ale acesteia, incluzînd depunerea de proteine şi afectarea mesangiului.

Rata excreţiei proteice este influenţată de RFG, fluxul plasmatic renal, activitatea sistemului renină-angiotensină, sinteza şi concentraţia plasmatică a albuminei, aportul proteic. Gravitatea leziunilor glomerulare ar fi corelată, după unii autori, cu selectivitatea membranei bazale în funcţie de mărimea/greutatea moleculară a proteinelor filtrate.

Hipoproteinemia, hipoalbuminemia. În general, există o corelaţie inversă între gradul proteinuriei şi cel al albuminemiei. De asemenea catabolismul albuminei este crescut în SN; deşi sinteza hepatică este mărită (corelată cu intensitatea proteinuriei), nu se reuşeşte compensarea pierderilor urinare şi a hipercatabolismului proteic renal.

Profilul electroforetic:

- α_2- şi β-globulinele sunt crescute;
- γ-globulinele şi IgG sunt de obicei scăzute (crescînd riscul infecţiilor cu bacterii capsulate), exceptînd etiologia lupică.

Fracţiunile complementului. C_{1q}, C_2, C_8, C_9 pot fi scăzute, restul fracţiunilor sunt normale sau chiar crescute.

Factorii coagulării:

- fibrinogenul şi factorii V, VII, VIII, X pot fi crescuţi;
- antitrombina III este redusă;
- proteinele C şi S sunt cantitativ normale dar cu activitate crescută;
- antiplasmina este scăzută;
- activatorul plasminogenului este scăzut;
- factorii stimulatori ai sintezei endoteliale de prostacicline sunt scăzuţi.

Consecinţa: activitate procoagulantă crescută care, asociată cu disfuncţia endotelială, hipervîscozitatea şi hiperlipidemia, determină RISC TROMBOTIC CRESCUT.

Proteinele transportoare sunt reduse datorită pierderilor urinare:

- Zn → disgenezie, cicatrizare dificilă, afectarea imunităţii celulare, impotenţă;
- Fe → anemie microcitară rezistentă la terapia marţială;
- transcortina (proteina transportoare de calciferol) → hipovitaminoza D → osteomalacie;
- tireoglobina → hipotiroidie.

Alte proteine care se pierd prin urină: eritropoietine BG, colecalciferol BG, LCAT, orsomucoid.

Scanned with OKEN Scanner

Dislipoproteinemia:

- creşterea CT, TG şi fosfolipidelor;
- profilul electroforetic al lipoproteinelor
  - tip II în 60% din cazuri
  - tip V în 30% din cazuri
  - tip III sau IV în restul cazurilor;
- creşterea raportului LDL/HDL.

Mecanisme incriminate:

- ❖ scăderea presiunii oncotice sau/şi pierderea urinară a unui factor regulator ar determina creşterea sintezei lipoproteinelor;
- ❖ pierderea urinară de HDL;
- ❖ afectarea conversiei periferice normale a VLDL în LDL datorită:
  - deficienţei în *leucin-colesterol-acil-transferază* (LCAT)
  - deficienţei în Apo-C_{II} (activatorul LCAT)
  - deficitului în cofactori (orosomucoid)
  - acumulării de AGL şi lizolecitină.

N.B. Între nivelul albuminemiei (respectiv al presiunii oncotice) şi nivelul CT/TG există o relaţie invers proporţională; totuşi, hiperlipidemia poate preceda şi poate persista după normalizarea albuminemiei.

Homeostazia sodiului şi patogenia edemelor

Iniţial, presiunea oncotică interstiţială scade mai mult decît cea intravasculară, fenomen care se opune formării edemelor, ca şi creşterea fluxului limfatic; cînd presiunea oncotică intravasculară scade sub 8 mm Hg, fluxul hidric spre interstiţiu este net.

Retenţia sodică se produce prin mecanisme intrarenale:

- în GN cu leziuni minime şi debut brusc al proteinuriei, reducerea volumului plasmatic (respectiv a volumului circulant eficace) activează sistemul RAA;
- în GN cu leziuni proliferative, reducerea FG şi hipervolemia consecutivă inhibă sistemul RAA.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

- edeme albe, moi, iniţial discrete (palpebrale), apoi retromaleolare, lombosacrate, scrotale, labiale (deci cu precădere în zonele cu ţesut hiperlax), proporţionale cu albuminemia:
  a) sub 1,5 g/l → edeme generalizate
  b) 2,2 g/l → moderate
  c) peste 3 g/l → absente
- ascită şi revărsat pleural (anasarcă);
- oligurie;
- hTA → stare de şoc → IRA funcţională (prin hipovolemie).

N.B. Examenul clinic trebuie să excludă o decompensare cardiacă dreaptă sau o ciroză hepatică.

1.2. Confirmarea paraclinică

Examenul sîngelui (serul poate fi lactescent):

- hipoproteinemie < 6 g/dl + hipoalbuminemie < 3 g/dl, cu formulă electroforetică tipică:
  - α_1-globulinele normale
  - α_2-globulinele crescute (> 12 g/l)
  - β-globulinele crescute
  - γ-globulinele scăzute;
- hiperlipidemie > 1000 mg/dl;
- hipercolesterolemie > 300 mg/dl;
- hiper-LDL, hipo-HDL, hipotrigliceridemie, hipofosfolipidemie.

Examenul urinii (urina poate fi de asemenea lactescentă, spumoasă):

- proteinurie (> 3,5 g/zi);
- lipidurie;
- colesterolurie (cristale de colesterol birefringente, cu aspect de "cruce de Malta" în lumina polarizată).

N.B. Pierderea unor proteine cu funcţii specifice poate avea *consecinţe clinice*:

- ◊ globulina transportoare de tiroxină → hipotiroidie;
- ◊ proteina transportoare de calciferol → hipovitaminoză D;
- ◊ siderofilina (transportoare de fier) → anemie feriprivă rezistentă la tratamentul marţial;
- ◊ antitrombina III (cofactor heparinic) → stări de hipercoagulabilitate → tromboza venelor renale;
- ◊ γ-globulinele → hipo-IgA-IgG → infecţii grave (în special cu bacterii capsulate de tip Klebsiella).

2. APRECIEREA CARACTERULUI PUR SAU IMPUR (valoare orientativă)

2.1. Sindromul nefrotic pur

- absenţa hematuriei macroscopice (< 5000/mm³);
- absenţa HTA şi a tendinţei la IRC;
- proteinurie selectivă: serumalbumine 80% + α_2-globuline (în special orosomucoid) + β-globuline (în special siderofilină);
- histologic (PBR): glomeruli optic normali sau cu leziuni minime.

2.2. Sindromul nefrotic impur

- hematurie > 10.000/mm³;
- tablou clinic sever: HTA + tendinţă la IRC;
- proteinurie neselectivă: serumalbumine (50-60%) + α_2-haptoglobină + γ-globuline (10-15%);
- histologic (PBR): leziuni severe (proliferative, sclerozante, lobulare, specifice: amiloidoză, DZ, LES).

Scanned with OKEN Scanner

3. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Afectarea glomerulară manifestată prin sindrom nefrotic poate fi expresia unei afecţiuni sistemice sau poate fi primitivă (idiopatică).

3.1. Sindroamele nefrotice secundare unor afecţiuni sistemice

3.1.1. Lupusul eritematos sistemic

- apare de obicei la o femeie tînără;
- atingeri viscerale multiple;
- VSH foarte accelerată (> 100 mm/1h);
- hiper-γ-globulinemie + hiper-IgG (celelalte SN evoluează cu hipo-γ-globulinemie!);
- scăderea complementului seric (în special C_3);
- Ac anti-ADN nativi ++;
- (frecvent) crioglobuline ++;
- complexe imune circulante (CIC) +++;
- PBR relevă aspecte diverse: nefropatie glomerulară cu leziuni minime, NG mesangială, segmentară şi focală, difuză proliferativă, membranoasă, sclerozantă.

3.1.2. Alte conectivite: purpură reumatoidă, vasculite necrozante sistemice.

3.1.3. Amiloidoza poate fi primitivă (20% din cazuri) sau secundară (TBC, supuraţii cronice); evoluează cu SN impur; diagnostic:

- proba cu roşu de Congo (afinitatea amiloidului pentru colorant îi scade eliminarea renală);
- biopsia mucoasei rectale (evidenţierea amiloidului cu roşu de Congo);
- PBR (coloraţia cupei histologice cu roşu de Congo).

3.1.4. Glomeruloscleroza intercapilară diabetică

- DZ tip 1 cu vechime peste 10 ani;
- HTA asociată;
- tendinţă precoce la IRC.

3.1.5. Neoplaziile (cancere viscerale, LMNH, boală Hodgkin): SN = sdr. paraneoplazic!

3.1.6. Mielomul multiplu

3.1.7. Hepatitele virale cu virus B sau C

3.1.8. Luesul

3.1.9. Malaria

3.1.10. Lepra

3.1.11. Schistosomiaza

3.1.11. Crioglobulinemia esenţială

3.2. Sindroamele nefrotice secundare nefrotoxinelor şi alergenilor

- intoxicaţii cu săruri de Hg, Au, Bi;
- înţepături de insecte, muşcături de şarpe;
- medicamente: captopril, probenecid, AINS, heroină;
- alergeni.

3.3. Sindroamele nefrotice primitive (idiopatice) reprezintă un diagnostic de excludere, în absenţa unei cauze obiectivabile. Morfologic pot fi individualizate 5 mari tipuri histologice de bază (întîlnite de altfel şi în SN secundare şi avînd şi alte expresii clinice – ex.: anomalii urinare asimptomatice):

1) GN cu leziuni minime (GNLM);
2) GN mesangială (GNMs);
3) GN focală şi segmentară (GNFS);
4) GN membranoasă (GNMb);
5) GN mesangiocapilară (membranoproliferativă, GNMC).

N.B. Între cele 5 categorii distincte morfologic există diferenţe clare de expresie clinico-biologică şi mai ales de evolutivitate (spre IRC), regimurile terapeutice fiind diferenţiate. De aceea efectuarea PBR are un rol decisiv în stabilirea diagnosticului, evaluarea prognosticului şi stabilirea strategiei terapeutice optime, cu efecte secundare minime. Adesea, la unii bolnavi, pot fi întîlnite combinaţii ale diverselor exprimări morfologice, importante fiind, în plus, starea interstiţiului şi prezenţa sau absenţa formaţiunilor de tip crescent.

4. DIAGNOSTICUL FUNCŢIONAL

Precizează existenţa şi gradul decompensării renale.

5. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

5.1. Complicaţiile infecţioase

Factori favorizanţi:

- deficitul de imunoglobuline;
- perturbarea cascadei complementului;
- medicaţia imunodepresivă.

5.1.1. Infecţiile buco-faringiene

5.1.2. Pneumoniile

5.1.3. Pleureziile

5.1.4. Peritonitele

5.1.5. Septicemiile

5.1.6. Infecţiile urinare

5.1.7. Infecţiile cutanate

5.2. Complicaţiile trombo-embolice

Factori favorizanţi:

- deficitul de antitrombină III;
- anomalii ale proteinelor S şi C;
- deficienţa fibrinolizei;
- creşterea agregabilităţii trombocitelor şi eritrocitelor;
- creşterea nivelului factorilor procoagulanţi: fibrinogen, Lp(a), VIII;
- hiperlipidemia, hipervîscozitatea;
- staza;
- disfuncţia endotelială;
- hipoalbuminemia (< 20 g/l ⇒ risc major);
- factori iatrogeni: corticoterapia, diureticele (administrate în doze masive, deshidratante).

5.2.1. Infarctele (renal, miocardic, mezenteric)

Scanned with OKEN Scanner

5.2.2. Tromboza venelor renale (nu mai este considerată o cauză, ci o consecință a SN) – riscul este în medie de 20-30% (exceptînd GNLM):

a) acută – sugerată de dureri lombare, hematurie macroscopică, varicocel unilateral, asimetrie morfologică și funcțională renală (scădere acută a FG + exacerbarea albuminuriei, glucozurie, acidoză hipercloremică, PDF prezenți în urină);

b) cronică – de obicei asimptomatică.

Factori favorizanți:
- iatrogeni (tratamentul diuretic agresiv, tratamentul cu IECA);
- edemul interstițial;
- precipitarea proteinelor în tubii renali;
- tromboza venelor renale (bilateral);
- hiperproliferarea celulelor epiteliale cu scăderea conductivității hidrice;
- hipoalbuminemia severă (< 15 g/l).

5.2.3. Tromboza venoasă profundă – survine de obicei în cazurile cu hipoalbuminemie severă (< 20 g/l).

5.3. Complicațiile metabolice

5.3.1. Complicațiile consecutive pierderii proteinelor transportoare

5.3.1.1. **Anemia feriprivă** (pierderi urinare de siderofilină)

5.3.1.2. **Hipotiroidia** (pierderea globulinei transportoare de tiroxină)

5.3.1.3. **Osteoporoza/osteomalacia** (pierderea calciferolului)

5.3.2. Malnutriția proteo-calorică

Proteinuria masivă și prelungită poate determina un bilanț azotat negativ și malnutriție.

Dieta bogată în proteine favorizează sinteza hepatică (dacă aportul caloric este satisfăcător), dar crește albuminuria și catabolismul proteic, ceea ce-i limitează eficiența.

5.3.3. IRA prerenală poate surveni în cazurile cu proteinurie masivă și hipoalbuminemie extremă cu hipovolemie (consecutivă reducerii presiunii oncotice), hTA ortostatică și colaps circulator.

5.3.4. Ateroscleroza accelerată și accidentele vasculare

Factori favorizanți:
- prezența și severitatea HTA;
- dislipoproteinemia;
- hipercoagulabilitatea.

Malnutriția, hiperhidratarea, puseele hipertensive favorizează accidentele acute.

5.3.5. Complicațiile iatrogene

5.3.5.1. **Medicația diuretică** implică următoarele riscuri:
- IRA prerenală;
- complicații tromboembolice;
- tulburări hidroelectrolitice (hipokaliemia în cazul diureticelor de ansă);
- alcaloză metabolică;
- nefrită interstițială acută (sugerată de creșterea rapidă și nejustificată a creatininemiei asociată cu hematurie, febră, eozinofilie).

5.3.5.2. **Medicația imunodepresivă**

A. Corticoterapia prelungită poate determina efecte adverse severe a căror apariție este dependentă de susceptibilitatea individuală și de doza totală cumulativă:
- sindrom cushingoid;
- tulburări psihice;
- retenție hidrosalină și HTA;
- complicații gastrointestinale (ulcer peptic, pancreatită);
- risc crescut de infecții;
- cicatrizare deficitară;
- osteoporoză, osteonecroză aseptică;
- cataractă lenticulară;
- hipercatabolism proteic, atrofie musculară, anomalii ale metabolismului lipidic și glucidic;
- ateroscleroză accelerată;
- hipercalciurie cu risc crescut de litiază renală;
- inhibiția axului cortico-hipotalamo-adrenergic cu răspuns inadecvat la stres și risc de hTA la oprirea bruscă a corticoizilor;
- hipertensiune intracraniană cu edem papilar și risc crescut de convulsii.

B. Medicația alkilantă. Ciclofosfamida:
- efecte secundare acute:
  - depresie medulară, în special pe linia albă (monitorizarea hematologică este obligatorie!)
  - cistită hemoragică (survine rar, în special dacă tratamentul este început după obținerea remisiunii parțiale prin corticoizi și dacă se menține o diureză forțată acceptabilă)
  - alopecie
  - risc crescut de infecții (amplificat de corticoterapia concomitentă);
- efecte secundare cronice:
  - fibroză pulmonară
  - risc de neoplazii
  - toxicitate gonadală (la doze de 150-200 mg/kgc)
  - depresie prelungită a imunității celulare (LyT helper).

Doza toxică cumulativă este de 200 mg/kgc.

C. Clorambucilul – efectele toxice acute sunt mai puțin pregnante decît în cazul ciclofosfamidei. Cele mai frecvente sunt leucopenia și trombocitopenia, riscul crescut de infecții (în special virale) și modificările EEG. Riscurile pe termen lung sunt legate de potențialul oncogen și de toxicitatea gonadală. Monitorizarea hematologică este obligatorie.

D. Ciclosporina are ca principal efect advers nefrotoxicitatea, reflectată de retenția azotată progresivă (uneori aceasta trebuie diferențiată de evoluția defavorabilă a glomerulopatiei), dar (mai precoce și mai fidel) și de aspectul histologic (prevalența leziunilor este de 57% după un an de tratament continuu, după Habib, 1994): fibroză interstițială, atrofie tubulară și arteriopatie.

Scanned with OKEN Scanner

Precauţii:
- prelungirea tratamentului peste un an impune PBR;
- doza nefrotoxică este de 5,5 mg/kgc/zi, dar este necesară monitorizarea permanentă a nivelului ciclosporinemiei (100-200 ng/ml), dozele reducîndu-se atunci cînd creatininemia creşte cu 30% faţă de valoarea de bază;
- se evită la pacienţii cu retenţie azotată.

N.B. Dozele de ciclosporină pot fi reduse în cazul asocierii cu ketoconazol.

Alte efecte secundare:
- HTA;
- hipertricoză;
- hiperkaliemie;
- hipomagneziemie;
- hipertrofie gingivală;
- risc infecţios crescut (în special viral).

E. Levamisolul poate determina reacţii alergice, dar complicaţia principală este reprezentată de inhibiţia medulară (monitorizare hematologică obligatorie).

5.3.5.3. Antiinflamatoarele nesteroidiene pot determina:
- reducerea de obicei reversibilă a RFG (risc crescut la pacienţii hipovolemici şi cu hiponatremie), rinichiul afectat fiind mai susceptibil;
- balanţă sodică pozitivă → edeme, HTA;
- nefrită interstiţială;
- (rar) SN cu leziuni minime;
- reacţii alergice;
- complicaţii gastrointestinale.

5.3.6. IRC

5.3.7. Anomalii de tub distal

5.3.7.1. Sdr. Fanconi (glucozurie, hiperfosfaturie, aminoacidurie, hipouricemie, hiperkaliurie, pierdere de HCO_3).

5.3.7.2. Hipersecreţie de ADH (hiponatremie, retenţie hidrică).

6. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Se face cu alte afecţiuni care evoluează cu sindrom edematos: nefrite, hipoproteinemii de altă natură (carenţiale sau caşectice), ciroză hepatică, insuficienţă cardiacă dreaptă, tromboflebite.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL GENERAL

Se referă la măsurile generale, aplicate indiferent de etiologie şi particularităţi histopatologice, vizînd:
1) reducerea gradului proteinuriei şi a consecinţelor acesteia;
2) prevenirea/frînarea evoluţiei spre IRC;
3) prevenirea/tratamentul complicaţiilor.

1.1. Tratamentul igieno-dietetic

1.1.1. Repausul prelungit la pat se recomandă:
- în cursul perioadei de stare;
- în caz de edeme importante;
- în cursul tratamentului cu imunodepresive.

1.1.2. Dieta va fi hipercalorică (2500-3000 cal/zi) pentru a diminua catabolismul proteic, în special prin aport glucidic crescut (hiperlipidemia fiind deja prezentă).

Proteinele

a) în caz de funcţie renală normală → 1 g/kgc/zi + pierderile urinare zilnice; dieta hiperproteică (2 g/kgc/zi) impune obligatoriu asocierea administrării de inhibitori ECA, în caz contrar proteinuria crescînd (prin creşterea permeabilităţii glomerulare) şi împiedicînd corectarea hipoproteinemiei;

b) în caz de insuficienţă renală → 0,6 g/kgc/zi + pierderile urinare zilnice + suplimentare cu aminoacizi.

Se recomandă proteinele animale (bogate în aminoacizi esenţiali), dar nesărate:
- brînză de vaci proaspătă desodată;
- carne şi peşte (slabe, proaspete);
- albuş de ou;
- lapte condensat şi desodat.

Glucidele – 400-500 g/zi
- pîine + paste făinoase (fără sare!);
- orez, legume şi fructe proaspete;
- zahăr + dulciuri concentrate.

Lipidele – 40-60 g/zi
- unt desodat;
- smîntînă, frişcă;
- ulei.

Sarea este interzisă (mx. 500 mg/zi) atît timp cît persistă edemele şi proteinuria; în perioada de remisiune se permit 2-4 g/zi.

Lichidele se administrează în cantitate egală cu diureza în perioada edematoasă; restricţia (300-500 ml/zi) se recomandă în caz de edeme masive sau hiponatremie.

N.B. Dieta trebuie suplimentată cu vitamina D şi oligoelemente (Cu, Zn, Fe).

1.2. Tratamentul simptomatic (al edemelor)

1.2.1. Mijloacele terapeutice
- **repaus la pat + ciorapi de contenţie;**
- **restricţie de sodiu şi apă** (insuficientă ca măsură izolată în caz de edeme importante);
- **medicaţie diuretică** – indicată doar în caz de edeme importante, în caz contrar aceasta mascînd efectul favorabil al medicaţiei patogenice (reducerea proteinuriei → creşterea proteinemiei şi deci a presiunii oncotice → creşterea diurezei → reducerea edemelor);
- **monitorizare** obligatorie:
  - zilnic: fiureza, greutatea, tensiunea arterială
  - la 2 zile: ionograma, ureea, creatinina, hematocritul.

Scanned with OKEN Scanner

1.2.2. Strategia terapeutică

A. În caz de edeme importante sau/şi eşec al dietei → **asocierea:**

- *tiazidice:* HIDROCLOROTIAZIDĂ 12,5 mg/zi (doza la care nu ar mai apărea efecte secundare!) +
- *antialdosteronice:* SPIRONOLACTONĂ 200-400 mg/zi (doză de atac) × 4-6 zile, apoi 100 mg/zi (doză de întreţinere).

B. În caz de eşec (edeme refractare), hiponatremie, oligurie → **diuretice de ansă:** FUROSEMID, preferabil i.v., în doze repetate la fiecare 4h (pentru a evita efectul de rebound) sau, mai eficient, în perfuzie continuă în doze mari (pînă la 2000 mg/zi!).

N.B. a) asocierea cu diureticele kalium-economizatoare (SPIRONOLACTONĂ 100 mg/zi) previne hipokaliemia şi acţionează sinergic;

b) rezistenţa la diureticele de ansă poate fi explicată prin fixarea de albumine şi alte proteine; cînd proteinuria este importantă, drogurile (ajunse în lumenul nefronului prin secreţie activă a celulelor tubului proximal) sunt fixate pe proteinele din lumenul tubular, limtîndu-li-se disponibilitatea de a se fixa pe receptorii din porţiunile distale nefronice; rezistenţa apărută astfel poate fi depăşită prin creşterea dozelor; combinaţia diuretice de ansă + diuretice-like tiazidice (METOLAZONĂ) este frecvent necesară pentru a obţine o diureză adecvată;

c) în caz de hipoalbuminemie severă (< 25 g/l) diureticele trebuie administrate prudent, existînd risc tromboembolic major (care impune heparinoterapie asociată), precum şi risc de IRA prerenală.

C. În caz de eşec (în cazurile cu edeme severe refractare) sau de la început (cînd albuminemia este sub 20 g/l, cu hipovolemie şi hTA ortostatică): ALBUMINĂ UMANĂ DESODATĂ 20% 250 ml/zi i.v. în perfuzie.

Albumina perfuzată se foloseşte doar in extremis (Yoshimura, 1992), deoarece:

- este excretată în următoarele 48h, scăzînd concomitent sinteza compensatorie hepatică;
- induce modificări structurale glomerulare, cu întîrzierea remisiunii şi creşterea ratei recăderilor.

1.3. Reducerea proteinuriei şi a ratei de progresie a nefropatiei

1.3.1. Antiinflamatoarele nesteroidiene

Mod de acţiune: modulează efectul prostaglandinelor sau/şi al autacoizilor la nivel glomerular, reducînd permeabilitatea glomerulară.

Administrare: INDOMETACIN (cel mai eficient) 150 mg/zi.

Eficienţă: efectul antiproteinuric (dependent de doză) se instalează după cca 1 săptămînă în 50% din cazuri.

Efecte secundare:

- reducerea FG (nu atinge cote severe, fiind reversibilă);
- IRA (în special în cazurile cu hipovolemie);
- nefrită interstiţială acută;
- hiperkaliemie;
- retenţie salină.

Contraindicaţie: clearance de creatinină sub 50 ml/min.

1.3.2. Inhibitorii ECA

Mecanisme de acţiune:

- reducerea presiunii de filtrare prin scăderea tonusului arteriolei eferente;
- reducerea permeabilităţii MBG.

N.B. Reducerea angiotensinei II sintetizată la nivel glomerular scade de asemenea miogeneza şi fibrogeneza.

Eficienţa – mn. 60% (amplificată de dieta hiposodată), dependentă de doză (devine maximă în cîteva săptămîni).

Efecte secundare:

- hTA;
- tuse;
- risc de IRA (în caz de stenoză ignorată de arteră renală);
- anemie.

N.B. Asocierea cu AINS este sinergică, dar implică riscul prăbuşirii FG.

1.4. Profilaxia/tratamentul complicaţiilor

1.4.1. Riscul infecţios impune profilaxie la pacienţii cu risc crescut:

- vaccinare antipneumococică;
- antibioterapie profilactică;
- gamaglobulină i.v.

1.4.2. Combaterea dislipoproteinemiei vizează:

- reducerea riscului de ATS accelerată;
- reducerea progresiei nefropatiei.

1.4.2.1. Dieta

- hipocolesterolemiantă: reducerea lipidelor animale, evitarea alcoolului;
- bogată în fibre solubile (orez);
- suplimentată cu acizi graşi omega-3.

1.4.2.2. Inhibitorii HMG-reductazei reduc CT şi LDL cu 30-40%, ameliorînd raportul HDL/LDL.

N.B. PROBUCOLUL reduce colesterolul oxidat şi ar avea şi efect antiproteinuric (experimental în GNMC).

1.4.3. Combaterea hipercoagulabilităţii

Indicaţii – cazurile cu risc crescut:

- hipoalbuminemie < 25 g/l;
- episod trombotic în antecedente;
- etiologie GNM;
- administrare de metil-prednisolon i.v. în doze mari;
- imobilizări prelungite la pat;
- deshidratare;
- intervenţii chirurgicale.

Conduita: *heparinoterapie* (standard sau fracţionată) în doze anticoagulante (INR = 2-3), urmată de *anticoagulante orale* (eventual asociate cu *antiagregante* care ar reduce fibrinogeneza şi scleroza la nivel glomerular: ASPIRINĂ 250 mg/zi sau DIPIRIDAMOL 225 mg/zi).

Scanned with OKEN Scanner

2. TRATAMENTUL PATOGENIC (specific)

2.1. Tratamentul glomerulonefritei cu leziuni minime (GNLM)

Prevalența
- la adult – 20 %, cu raport B/F = 1/1;
- la copil – 90% (între 4 și 8 ani), cu raport B/F = 2-2,5/1.

Particularități clinice
* caracter uneori familial;
* AP: stări atopice preexistente;
* precesiune recentă cu:
  - infecții virale ale căilor respiratorii superioare
  - imunizare;
* debut brusc, cu *tablou de SN pur*, de obicei cu *hipoalbuminemie marcată* și *proteinurie masivă, selectivă:* seroalbumine 80% + α_1-globuline (în special orosomucoid) + β-globuline (în special siderofilină – raport clearance IgG/siderofilină < 0,1);
* sediment urinar de regulă normal (rar, < 20% din cazuri, hematurie macroscopică, excepțional macroscopică);
* rareori HTA (creșterea în special a TAs);
* creatininemia este ușor crescută doar în 1/3 din cazuri (practic FG normală); uneori apare IRA prerenală (prin hipovolemie) reversibilă și rareori IRA prin necroză tubulară acută;
* hemoconcentrație (Htî, Trî) prin hipovolemie.

Particularități evolutive
◊ prognosticul este în general foarte bun, cu 95% supraviețuire la 25 de ani în cazurile corticosensibile (lipsa de răspuns la corticoizi este de cca 7%, dar o parte din aceste cazuri se dovedesc a fi, la PBR ulterioară, GNFS);
◊ mortalitatea este de cca 10%, legată în special de infecții și complicații cardiovasculare, IRA ireversibilă fiind excepțională; IRC survine rar.

2.1.1. Corticoterapia

Reprezintă tratamentul de linia I a GNLM.

2.1.1.1. **Inducerea remisiunii** – PREDNISON 1 mg/kgc/zi (sau 2 mg/kgc la 2 zile), în priză unică, timp de 8-16 săptămîni sau pînă la 1 săptămînă după obținerea remisiunii (definită prin absența proteinuriei la 3 determinări consecutive); răspunsul este mai lent decît la copil, rata remisiunilor crescînd de la 46% după 4 săptămîni de tratament la 85% după 8 săptămîni (Mork, 1996).

În caz de eșec (absența remisiunii = persistența proteinuriei) la 16 săptămîni de tratament, se va încerca administrarea a 3 pulsuri de METIL-PREDNISOLON (1 g/1,73m² la 2 zile) – terapie considerată mai eficientă și cu mai puține efecte secundare decît continuarea corticoterapiei orale; în caz de eșec se declară REZISTENȚA LA CORTICOTERAPIE.

N.B. Se evită administrarea de albumină în scopul creșterii presiunii oncotice și creșterii diurezei deoarece aceasta ar întîrzia remisiunea și ar favoriza recăderile.

Evoluția după obținerea primei remisiuni:
- persistența remisiunii după 18-24 de luni de la sevrajul corticoterapic (30% din cazuri) este considerată VINDECARE DEFINITIVĂ (recăderile ulterioare sunt posibile, dar puțin probabile);
- apariția recăderilor (3-4 episoade cortico-sensibile) survenite în interval de cîteva luni după sevrajul corticoterapic este urmată de vindecare definitivă în 10-20% din cazuri;
- CORTICODEPENDENȚA = recăderi frecvente după finalizarea primei cure de atac sau după reducerea corticoterapiei sub o doză-prag (mereu aceeași la diverse recăderi) = 40-50% din cazuri.

2.1.1.2. **Menținerea remisiunii** – PREDNISON 1,6 mg/kgc la 2 zile timp de 3 luni, scăzînd apoi cu 10 mg/doză la fiecare 2 săptămîni (scurtarea tratamentului de întreținere crește riscul recăderii).

2.1.1.3. **Tratamentul recăderilor**

Se recomandă reluarea corticoterapiei în aceeași doză de atac timp de 6 săptămîni, cu trecerea în regim alternativ la 7 zile după dispariția proteinuriei, după care se reduce doza (în interval de încă 6 săptămîni) pînă la pragul la care a apărut recăderea sau pînă la 20 mg/m², menținîndu-se apoi un timp mai îndelungat (12-18 luni) în ciuda riscurilor efectelor secundare.

Dacă recăderea survine în primele 6 luni după cura de inducție (ceea ce ar anunța o evoluție cu recăderi frecvente), se va administra PREDNISON 1 mg/kgc/zi × 6 luni.

Recăderile se pot repeta timp de mai mulți ani, dar se rărește după primul deceniu, putînd fi precipitate de infecțiile virale și de reacțiile alergice intercurente.

N.B. Corticorezistența (10% din cazuri) anunță adesea o evoluție spre scleroză glomerulară.

2.1.1.4. **Tratamentul formelor cu recăderi frecvente sau corticodependență**
- cazurile cu proteinurie și hipoalbuminemie moderate se tratează simptomatic (majoritatea intră în remisiuni spontane după cîțiva ani);
- cazurile cu proteinurie non-nefrotică (fără hipoalbuminemie sau edeme) este preferabil să nu fie tratate, riscurile terapiei fiind mai mari decît consecințele nefrozei;
- cazurile cu proteinurie notabilă impun alternative terapeutice (vezi în continuare 2.1.2., 2.1.3, 2.1.4., 2.1.5.).

2.1.2. Imunomodulatorii

° LEVAMISOLUL 2,5 mg/kgc/zi poate induce remisiunea, scăderea frecvenței recăderilor sau/și reducerea necesarului cortizonic.

2.1.3. Medicația citostatică (alkilantă)

° CICLOFOSFAMIDA 2-2,5 mg/kgc/zi × 12 săptămîni este mai eficientă în cazurile cu remisiuni frecvente decît în cele cu corticodependență.

° CLORAMBUCILUL 0,1-0,2 mg/kgc/zi × 8 săptămîni implică o serie de riscuri: leucopenie, cistită hemoragică, fibroză vezicală, convulsii, predispoziție la infecții, alopecie, oncogeneză, toxicitate gonadală.

N.B. a) alkilanții pot fi folosiți și de primă intenție în cazurile cu contraindicații pentru corticoterapie;

b) remisiunile sunt în general stabile.

Scanned with OKEN Scanner

2.1.4. Medicaţia imudepresivă

° AZATIOPRINA 3 mg/kgc/zi × 12 luni are o eficacitate egală cu a prednisonului în inducerea remisiunii, dar inferioară ciclofosfamidei în prevenirea recăderilor.

° CICLOSPORINA 4-6 mg/kgc/zi × 10 luni, administrată în două prize zilnice, induce remisiunea în cca 85% din cazuri (50-60% în cazurile corticorezistente); hipercolesterolemia severă (> 350 mg/dl) îi scade eficienţa, impunînd creşterea dozei (şi deci a efectelor secundare); asocierea cu KETOCONAZOLUL permite însă reducerea dozelor.

N.B. a) în ciuda eficienţei în cazurile refractare (recăderi frecvente chiar la alkilanţi), remisiunea obţinută este instabilă şi în cazurile în care se continuă tratamentul cu doza de întreţinere;

b) în unele cazuri poate determina însă recăpătarea corticosensibilităţii;

c) combinaţia cu steroizii ar avea o rată de succes de cca 25% în cazurile de sindrom nefrotic rezistent.

2.1.5. Alte medicaţii

2.1.5.1. BCG

2.1.5.2. AINS

2.1.5.3. **Inhibitorii ECA** (reduc proteinuria cu 40%).

2.1.5.4. **Chinolonele:** PEFLOXACINA 400 mg × 2/zi × 30 de zile ar favoriza stabilizarea remisiunii.

2.1.5.5. **Antiagregantele plachetare** – asociate cu anticoagulantele ar favoriza remisiunea atunci cînd sunt adăugate medicaţiei imunodepresoare.

2.1.6. Tratamentul formelor complicate cu IRA

- oprirea tratamentului diuretic;
- hidratare corectă;
- perfuzii cu albumină desodată;
- amplificarea terapiei imunodepresoare (creşterea dozelor de prednison sau pulsuri de metil-prednisolon ± asociere de alkilanţi);
- la nevoie – tratament de supleere (poate fi necesar pe o durată de luni de zile).

2.2. Tratamentul glomerulonefritei focală şi segmentară

Prevalenţa: 10-20% din SN.

Particularităţi clinice

* absenţa factorilor precipitanţi, a episoadelor infecţioase;

* debut insidios: proteinurie neselectivă ± edeme, hematurie prezentă în majoritatea cazurilor (uneori macroscopică şi/sau recurentă), HTA modestă (1/3 din cazuri);

* FG, complement seric şi ASLO normale, IgG uşor scăzute.

Particularităţi evolutive

◊ evoluţie progresivă spre IRC, atingînd stadiul terminal în mod variabil, în funcţie de proteinurie (peste 12 ani în formele non-nefrotice, 2-3 ani în cele cu proteinurie > 10 g/zi) şi de factorii care grăbesc momentul decompensării IRC: HTA şi retenţia azotată la debut, rasa neagră, gradul extensiei fibrozei (PBR).

2.2.1. Terapia de inducţie a remisiunii

° PREDNISON 1 mg/kgc/zi sau 2 mg/kgc la 2 zile (dar mx. 80 mg/zi) continuat 2 săptămîni după obţinerea remisiunii; terapia de inducţie prelungită (peste 2 luni) conferă o rată net superioară de reuşită; rezistenţa la corticoterapie va fi afirmată doar în absenţa reducerii proteinuriei după 4 luni de tratament (Korbet, 1997).

N.B. a) administrarea alternativă (1-2 mg/kgc la 2 zile × 4-5 luni) este recomandabilă la vîrstnici pentru evitarea efectelor secundare (clearance-ul steroizilor fiind diminuat la vîrstnici, efectul terapeutic va fi mai susţinut);

b) elementele predictive pentru corticorezistenţă sunt: proteinuria peste 10 g/zi şi retenţia azotată la debut, precum şi afectarea tubulo-interstiţială semnificativă atestată prin eliminare crescută a proteinelor cu greutate moleculară joasă (β_2-microglobulină, retinol-binding-proteină → proteinurie "tubulară") sau prin PBR.

În cazul contraindicaţiilor pentru corticoterapie sau chiar de primă intenţie (în special la vîrstnici) se poate recurge la:

° AZATIOPRINĂ 150 mg/zi × 12-18 luni;

° CICLOFOSFAMIDĂ 2-2,5 mg/zi × 8-12 săptămîni.

În caz de eficienţă parţială a corticoterapiei (reducere cu peste 50% a proteinuriei) se poate folosi asocierea

° CICLOFOSFAMIDĂ + PREDNISON

chiar de primă intenţie – se pare cu remisiuni mai stabile, cu mai puţine recăderi (Banfi, 1991).

În caz de corticorezistenţă sau corticodependenţă (recăderi frecvente la oprirea corticoterapiei sau la reducerea sub o doză prag) se poate recurge la:

° CICLOFOSFAMIDĂ (mai puţin eficientă în caz de corticorezistenţă – 25% faţă de 75% în corticodependenţă) sau

° CLORAMBUCIL 0,1-0,2 mg/kgc/zi sau

° CICLOSPORINĂ 5-6 mg/kgc/zi în 2 prize zilnice × 6 luni, reducînd ulterior doza cu 25% la fiecare 2 luni; recăderile după suspendarea terapiei sunt frecvente, dar progresia spre IRC ar scădea de 3 ori (Ponticelli, 1993).

N.B. a) deşi ciclosporina nu influenţează rata recăderilor (la stoparea administrării acestea depăşind 75%), *continuarea administrării în doze mici non-nefrotoxice (< 5,3 mg/kgc/zi) timp îndelungat (cca 1 an) menţine remisiunea*, ulterior putîndu-se opri treptat drogul;

b) ciclosporina ar prezenta avantajul (în cazurile ciclosporin-sensibile) blocării evoluţiei spre IRC, iar cazurilor corticorezistente le-ar putea reda corticosensibilitatea (remarcată în cazul unei noi recăderi);

c) în cazul afectării funcţiei renale de la început sau al leziunilor tubulo-interstiţiale preexistente, ciclosporina trebuie evitată deoarece favorizează fibroza interstiţială, sclerozarea glomerulară şi deteriorarea funcţiei renale.

Alte scheme terapeutice propuse:

- cure lunare alternative de METIL-PREDNISOLON şi CLORAMBUCIL sau CICLOFOSFAMIDĂ (*regim Ponticelli*);
- METIL-PREDNISOLON 30 mg/kgc (1/2 zile × 2 săpt. → 1/săpt. × 8 săpt. → 1/lună × 9 luni → 1/2 luni × 6 luni) + PREDNISON p.o. 2 mg/kgc la 2 zile din a 3-a săptămînă + CICLOFOSFAMIDĂ sau CLORAMBUCIL × 2-3 luni;

Scanned with OKEN Scanner

- TACROLLMUS (drog imunodepresor asemănător ciclosporinei) – în cazurile corticorezistente şi alkilant-rezistente dar parţial sensibile la ciclosporină – ar putea induce remisiune completă.

Atenţie! Cazurile corticorezistente, dar cu proteinurie, hipoalbuminemie şi hiperlipidemie moderate se tratează de preferinţă doar cu antiagregante, inhibitori ECA, AINS, hipolipidemiante, riscul efectelor secundare ale medicaţiei agresive (vezi complicaţiile iatrogene) depăşind net beneficiul.

Durata tratamentului după inducţia remisiunii

Remisiunea = 3 zile consecutive cu proteinurie absentă.

- în caz de remisiune completă → se continuă terapia cu doza de atac încă 2 săptămîni;
- în caz de remisiune incompletă (reducere semnificativă a proteinuriei) → se continuă terapia de atac încă 4 luni.

Ulterior, se reduce doza de prednison la 0,5 mg/kgc/zi (sau 60 mg la 2 zile), continuînd încă 6-8 săpt., după care se reduce progresiv cu 5 mg/zi la 7 zile (deci încă 6-8 săpt.).

2.2.2. Terapia recăderilor

- la pacienţii fără recăderi frecvente → PREDNISON în aceeaşi doză şi durată ca la faza de inducţie;
- la pacienţii cu recăderi frecvente şi la cei corticorezistenţi → agenţi alkilanţi: CICLOFOSFAMIDĂ sau CLORAMBUCIL.

N.B. CICLOSPORINA poate fi de asemenea folosită, dar remisiunea poate fi menţinută doar dacă se administrează continuu (ciclosporin-dependenţă), cu riscul de nefrotoxicitate cunoscut.

2.2.3. Plasmafereza

Eficienţa terapiei de îndepărtare prin plasmaferează sau imuno-absorbţie a factorilor patogenici circulanţi pare certă (se obţine remisiune), dar efectul este tranzitoriu, recăderile survenind în cca 2 luni.

2.2.4. Medicaţia non-imunodepresivă

AINS, inhibitorii ECA, normolipemiantele şi agregantele plachetare – au fost deja discutate (vezi *Tratamentul general*).

2.3. Tratamentul glomerulonefritei membranoase (GNMb)

Particularităţi clinice

* vîrsta predilectă peste 30 de ani (mx. în deceniul V);
* predispoziţie genetică: grupe HLA predilecte, DR3 (75% din cazuri!), B8;
* debut insidios, cu proteinurie nefrotică importantă de obicei (poate depăşi 20 g/l);
* tardiv: HTA şi retenţie azotată;
* tablou disimun: crioglobulinemie, scăderea C3, prezenţa CIC (pot sugera colagenoze, hepatite); în fazele de activitate: excreţie urinară de C3 şi complex de atac C5bC9;
* asocieri frecvente: DZ, neoplazii, tromboza venelor renale.

Particularităţi evolutive

◊ evoluţie lent progresivă, cu exacerbări ale proteinuriei şi remisiuni;
◊ tendinţă la remisiune completă spontană (5-20% din cazuri) sau parţială – proteinurie < 2g/zi (25-40%) – dar tardivă (în majoritatea cazurilor la > 2 ani de evoluţie), expunînd la consecinţele sistemice ale nefrozei (dislipidemie, hipercoagulabilitate); restul cazurilor netratate evoluează spre IRC terminală în 5(14%)-15(41%) ani;
◊ cazurile care evoluează spontan defavorabil spre IRC prezintă declin al funcţiei renale încă din primii 2-3 ani;
◊ IRC rapid progresivă (instalată în cîteva luni de la debut) sugerează un factor supraadăugat: nefrită interstiţială (la AINS, antibiotice, diuretice), tromboza venelor renale, GN crescentică.

2.3.1. Stabilirea indicaţiei de iniţiere a terapiei imunodepresive constituie problema centrală a conduitei terapeutice şi comportă parcurgerea a 2 etape obligatorii:

2.3.1.1. Excluderea cauzelor de GN membranoasă secundară (deoarece doar forma primitivă şi cea secundară afecţiunilor autoimune beneficiază de terapie imunodepresivă, în celelalte forme aceasta putînd fi nocivă)

Infecţioase	*Droguri*	*Alte afecţiuni*
Hepatite B sau C	Captopril	Neoplasme
Tuberculoză	AINS	LES
Sifilis	Săruri de aur	Boli autoimune
Altele (filarioză, schistosomiază, malarie, lepră)	Penicilamină	Diabet zaharat
	Altele (mercur etc.)	Altele (Guillain-Barré, siclemie etc.)

Tabelul 44.1
Cauzele principale ale GN membranoase secundare

2.3.1.2. Evaluarea factorilor de prognostic negativ şi selectarea pentru tratament exclusiv:
– cazurile cu risc crescut de evoluţie/progresie spre IRC
– cazurile cu sindrom nefrotic simptomatic sever
(în rest, evoluţia naturală este benignă, raportul beneficiu/risc contraindicînd agresiunea terapeutică).

Prognostic bun	*Prognostic defavorabil*
sex feminin	sex masculin (+)
copii	vîrsta > 50 de ani (+)
proteinurie < 4 g/zi	proteinurie severă > 10 g/zi (++)
proteinurie persistentă (< 4 g/zi) peste 18 luni	proteinurie persistentă (> 4 g/zi) peste 18 luni (++)
funcţie renală normală la debut; funcţie renală persistentă (3 ani)	retenţie azotată de la debut (++)
	HTA greu controlabilă (+)
	hipercolesterolemia persist. (+/–)
absenţa modificărilor tubulare şi a sclerozei glomerulare, afectare interestiţială minoră	afectare tubulo-interstiţială şi prezenţa unor glomeruli sclerozaţi (+++)
	excreţie urinară importantă a β2-mioglobulinei (+)
HLA DR2	HLA DR3, DR5, B37 (+/–)
remisiune completă	absenţa remisiunii (++)

Tabelul 44.2
Factorii de prognostic în GN membranoasă
(între paranteze – importanţa factorului prognostic negativ)

Scanned with OKEN Scanner

2.3.2. Terapia imunodepresoare

A. În cazurile cu funcție renală normală

- **corticoterapia** (administrată în monoterapie) deși reduce proteinuria și favorizează remisiunile, efectul pe termen lung asupra declinului funcției renale este nesemnificativ, iar administrarea îndelungată (peste 3 luni) de doze mari (prednison 150 mg la 2 zile sau metil-prednisolon), deși mai eficientă, este inacceptabilă ca riscuri; în concluzie, în monoterapie, corticoizii nu sunt recomandabili în GNM!
- **medicația citotoxică** – CICLOFOSFAMIDA și CLORAMBUCILUL (în monoterapie sau asociate cu prednisonul) – induc remisiunea în 70% din cazuri (completă în 40% din cazuri), progresia spre IRC nedepășind 10%; în plus, obținerea remisiunii este mult mai rapidă decît în cazul corticoterapiei, diminuînd pierderile glomerulare și consecințele metabolice și trombotice ale nefrozei;
- **regimul alternativ Ponticelli** durează 6 luni și constituie schema terapeutică de elecție (ca eficiență):
  - ° METIL-PREDNISOLON 1000 mg i.v. în zilele I-II-III ale lunii, urmat de PREDNISON 0,4 mg/kgc/zi în zilele 4-27 în lunile I, III și V (alternativ, o lună da, una nu)
  - ° CICLOFOSFAMIDĂ 2,5 mg/kgc/zi sau CLORAMBUCIL 0,2 mg/kgc/zi × 30 de zile în lunile II, IV și VI

  Rezultate:
  - supraviețuire la 10 ani = 92%
  - inducția remisiunii = 83% din cazuri (stabilă în 62% din cazuri)
  - declinul funcției renale = 17%/an (față de 45%/an în cazul evoluției naturale).

  N.B.a) la vîrstnici, doza se reduce (pulsul de metil-prednisolon la 500 mg/zi, iar doza de clorambucil la 0,1 mg/kgc/zi);

  b) eficiența este superioară cînd inițierea terapiei se face la valori ale creatininemiei sub 1,7 mg/dl;

  c) ciclofosfamida administrată p.o. este mai eficientă decît i.v.
- **ciclosporina** are eficiență modestă: remisiune în doar 45% din cazuri (completă în doar 20% din cazuri), cu recăderi frecvente la întreruperea administrării și prognostic la distanță neinfluențat; este practic nerecomandabilă.

B. În cazurile cu insuficiență renală – există 2 situații:

a) în caz de deteriorare acută, rapidă (în cîteva luni de la debut) va fi investigată cauza, suprimarea promptă a acesteia (atunci cînd este posibil) permițînd revenirea la funcție normală (*Tabelul 44.3*):

Cauza	Tratamentul
Nefrita interstițială	corticosteroizi
GN crescentică, extracapilară	metilprednisolon+ciclofosfamid
Tromboza acută a venei renale	fibrinolitice + heparinoterapie
IRA prerenală	hidratare, oprirea diureticelor
Tratament cu AINS + IECA	oprirea administrării drogurilor

Tabelul 44.3
Cauzele deteriorării acute a funcției renale în GNM

b) în caz de deteriorare lentă, progresivă (prin evoluția bolii de bază) se indică tratament de inducție agresiv, în biterapie (corticoid + citotoxic) care va ameliora atît funcția renală, cît și tabloul biologic (proteinuria, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia).

Precauții (avînd în vedere susceptibilitatea crescută la efectele adverse ale medicației):
- selectarea cazurilor cu șanse certe de recuperare (*v. Tabelul 44.4*);
- reducerea dozelor în regimul Ponticelli (metil-prednisolon 500 mg/zi, clorambucil 0,1 mg/kgc/zi).

2.3.3. Terapia cu imunoglobulină

Mecanisme de acțiune: descreșterea activității complementului (prin legare de fragmentele C_{3a}, C_{4a}) sau/și interacțiune idiotip-antiidiotip.

Mod de administrare: 0,4 g/kgc/zi × 3 (la intervale de 21 de zile), în perfuzie i.v.

Rezultate – promițătoare: ameliorare histologică + remisiune (completă/parțială), dar loturile de studiu raportate sunt încă reduse numeric.

2.3.4. Terapia non-imunodepresivă

2.3.4.1. AINS pot fi încercate în caz de eșec al medicației citotoxice – ar reduce proteinuria cu 50% în 50-60% din cazuri, întîrziind totodată declinul funcției renale.

2.3.4.2. Inhibitorii ECA reduc presiunea intraglomerulară (este recomandabil ca TA ≤ 120/80 mm Hg).

2.3.4.3. Inhibitorii HMG-reductazei – cu viză antidislipoproteinemiantă.

2.3.4.4. Anticoagulantele și antiagregantele se recomandă atunci cînd albuminemia scade sub 3 g/dl (risc tromboembolic crescut).

	Tratament imunosupresor (corticoizi + citotoxice)	Tratament conservator non-imunosupresor
Creatinina plasmatică	1,7-4,5 mg/dl	> 4,5 mg/dl
Ecografia renală		
• dimensiuni	subnormale	reduse mult
• ecogenitate	moderat crescută	mult crescută
Biopsia renală		
• scleroză mesangială	moderată	severă
• fibroză interstițială	moderată	severă
• depozite imune	prezente	absente

Tabelul 44.4
Indicațiile terapeutice la pacienții cu cu GNM și IRC (după Ponticelli, 1997)

Scanned with OKEN Scanner

2.4. Tratamentul glomerulonefritei mesangiocapilare (membranoproliferativă)

Particularităţi clinice

* afectează orice vîrstă;
* genetic: asociere cu HLA B27, transmitere legată de cromosomul X, anomalii congenitale ale complementului;
* precesiune frecventă (50%) cu infecţii ale căilor respiratorii superioare (streptococice în 40% din cazuri);
* tablou clinic polimorf:
  - sindrom nefrotic (50%)
  - sindrom nefritic acut (20-30%)
  - proteinurie asimptomatică + hematurie recurentă (30%);
* proteinuria este neselectivă şi întotdeauna asociată cu hematurie;
* HTA modestă (doar în 1/3 din cazuri), dar corticoterapia poate produce crize hipertensive;
* afectarea funcţiei renale (50% din cazuri) denotă prognostic sever;
* hematologic:
  - anemie normocromă normocitară (Coombs –), disproporţionată faţă de alterarea funcţiei renale
  - trombocite cu durată de viaţă redusă (*innocent bystander lysis*)
  - VSH normală sau scăzută;
* imunologic:
  - IgG ↑, CIC ↑ , crioglobuline ↑
  - C3, C4 şi CH50 scăzute (constant şi persistent mn. 2 luni spre deosebire de GNDPS), activarea complementului în tipul I pe cale alternativă şi în tipul II pe calea clasică.

Particularităţi evolutive

◊ evoluţie spre IRC stadiul terminal în peste 50% din cazuri în mx. 10 ani, *factorii de prognostic rezervat* fiind:
- reducerea FG încă de la debut
- prezenţa HTA
- persistenţa SN (la 10 ani, cazurile cu proteinurie persistentă supravieţuiesc în 40% din cazuri, iar cele cu proteinurie non-nefrotică în 85% din cazuri!)
- anomaliile tubulo-interstiţiale asociate
- prezenţa de formaţiuni crescent la PBR.

Tratamentul este cel mai controversat dintre toate tipurile de nefropatie glomerulară primitivă.

Schema italiană (Ponticelli et al., 1998) propune:

❖ terapie simptomatică (hipolipemiante, inhibitori ECA);
❖ controlul strict al HTA (factor prognostic major);
❖ antiagregante: ASPIRINĂ 975 mg + DIPIRIDAMOL 225 mg;
❖ PREDNISON în regim alternativ: 2 mg/kgc/48h × 2 luni, apoi reducere progresivă (5 mg/săpt.) pînă la doza de întreţinere de 20 mg/48h care se continuă, în caz de eficienţă (dispariţia sau reducerea semnificativă a proteinuriei), încă 2-3 ani.

N.B. În caz de deteriorare bruscă a funcţiei renale (precipitată de multe ori de o infecţie intercurentă) se practică PBR şi – în caz de leziuni de tip crescent – se va aplica regimul Ponticelli (*v. GNRP*).

2.5. Tratamentul glomerulonefritei mesangiale proliferative

DEFINIŢIE: proliferare focală (mai puţin de 50% dintre glomeruli) sau difuză a mesangiului glomerular, fără alte alterări la microscopia optică.

Atenţie! Artefactele legate de prepararea defectuoasă a piesei microscopice, ca şi experienţa insuficientă a histopatologului, pot conduce la confuzie cu GNLM.

Evidenţierea acestui tip de leziune în faza de rezoluţie a GN postinfecţioase şi sistemice a făcut să fie interpretată fie ca o etapă evolutivă intermediară între GNLM şi GNFS, fie ca o etapă de vindecare a GN cu leziuni difuz proliferative. În consecinţă, adevărata prevalenţă este dificil de apreciat (≈ 5-10% din PBR efectuate în SN idiopatice).

Clasificarea afecţiunilor şi sindroamelor asociate cu GN mesangială proliferativă

I.1. Primară, idopatică
- o predominant cu depozite mesangiale de IgA – b. Berger
- o predominant cu depozite mesangiale de IgM şi C3
- o depozite mesangiale de C1q, C3 şi alte imunoglobuline (fără IgA sau IgM)
- o fără depozite mesangiale de Ig sau complement

I.2. Secundară
- o GN postinfecţioasă, în faza de remisiune
- o LES
- o purpură Henoch-Schönlein
- o artrită reumatoidă
- o sindrom Alport
- o sindrom Goodpasture
- o D-penicilamină

II.1. Exprimată prin sindrom nefrotic

II.2. Exprimată prin anomalii urinare asimptomatice

N.B. GN cu depozite mesangiale de IgA (boala Berger) este tratată distinct.

Particularităţi clinice

* poate surveni la orice vîrstă;
* nu s-au identificat factori precipitanţi (în antecedente) sau predispoziţie genetică (HLA) deşi poate avea agregare familială;
* proteinuria, cu debut insidios, este de tip nefrotic, neselectivă;
* hematuria este frecventă, recurentă, uneori macroscopică (dar fără semnificaţie prognostică);
* HTA moderată (inconstant – 30%);
* funcţia renală poate fi afectată de la debut (25%);
* modificările biochimice caracteristice SN sunt de obicei prezente;
* alterările imunologice sunt modeste şi nespecifice (IgG uşor scăzute, CIC prezent cu IgM şi IgG, dar complementul şi componentele sale sunt normale), totuşi s-au identificat:
  - *nefropatia cu IgM* (cu depozite mesangiale de IgM şi C3 la imunofluorescenţă şi depozite electron-dense în microscopia electronică) este mai frecvent rezisten-

Scanned with OKEN Scanner

tă la corticoterapie (distribuție 1:1:1 a cazurilor corticosensibile/corticodependente/corticorezistente) față de GNLM; tendința la recăderi, rezistența ulterioară la tratament și IRC este mai mare: ajunge la IRC terminală în 5 ani în 20% din cazuri și în 10 ani în 36% din cazuri (O'Donoghue, 1991)

- *nefropatia cu C1q* (cu depozite mesangiale de C1q + C3 + IgG + IgM prin legarea C1q de antigenele polianionice din CIC) poate evolua de asemenea cu SN sau anomalii urinare asimptomatice, fiind predilectă la sexul masculin și la rasa neagră; majoritatea cazurilor sunt corticorezistente sau corticodependente, evoluția spre IRC terminală fiind de 15% la 3 ani (retenția azotată de la debut și proteinuria masivă sunt factori prognostici și în acest caz)
- *nefropatia cu IgA* va fi discutată separat.

Particularități evolutive

◊ prognosticul este mai puțin bun decît în GNLM, evoluția la IRC survenind în 10-30% din cazuri (70% dintre acestea relevînd leziuni de GNFS la PBR repetate);

◊ *factorii de prognostic negativ*:
- prezența în depozitele mesangiale de IgM sau C1q
- proteinuria masivă și retenția azotată de la început
- asocierea sau apariția pe parcurs de leziuni de GNFS
- proliferarea importantă (> 5 nuclei/zona mesangială)
- corticorezistența = cel mai important criteriu!

2.5.1. Corticoterapia

Este eficientă în 50% din cazuri (protocol terapeutic similar celui din GNLM). În caz de lipsă de răspuns după 4 săptămîni, se menține doza de atac încă 4-8 săptămîni (ca în cazul GNFS). După acest interval se poate obține:
- remisiune completă (absența proteinuriei) sau
- remisiune parțială (reducerea proteinuriei la valori nonnefrotice) sau
- rezistență (unele dintre aceste cazuri evoluînd spre IRC, iar altele spre remisiune după un an).

2.5.2. Medicația citotoxică

Poate fi utilă în cazurile cu remisiune incompletă la 8-12 săptămîni sau corticodependență.

Asocierea CICLOFOSFAMIDĂ + PREDNISON poate fi încercată și în cazurile cu persistența sindromului nefrotic și deteriorare funcțională renală, administrîndu-se doze maximale timp de 3 luni, cu reducere treptată în următoarele 6 luni; în caz de recăderi, se repetă cura (Faedda et al., 1996).

În caz de nefropatie cu IgM și corticorezistență, se încearcă terapia citotoxică, dar recăderile sunt mai frecvente și mai puțin sensibile. Nu se cunoaște eficiența în cazurile cu C1q.

N.B. *Numeroasele asemănări clinice și histopatologice între GN mesangială și cea cu leziuni minime, ca și apariția în evoluția GN mesangiale a sclerozei focale și segmentare au dus la emiterea teoriei conform căreia cele trei tipuri histologice reprezintă etape evolutive ale aceluiași proces. Această ipoteză este întărită și de răspunsul la tratament al celor trei tipuri de leziuni: excelent în GN cu leziuni minime (corticoterapie 4 săptămîni, rată de succes peste 90%, agenții citotoxici fiind rareori necesari), intermediar în GN mesangială și rezistență parțială în GN focală și segmentară (corticoterapie prelungită, frecvent asociată cu citotoxice, rată de succes sub 60%).*

2.6. Tratamentul glomerulonefritei cu IgA

Particularități evolutive

◊ este cea mai răspîndită glomerulopatie în Europa de Vest;

◊ cca 15% dintre pacienți ajung în 10 ani la IRC terminală;

◊ prevalența IRC la 20 de ani este de 40-45% (dintre care 20-25% în stadiu terminal);

◊ rata declinului funcției renale este în medie de 3 ml/an (clearance de creatinină), dar atinge 9 ml/an dacă există *factorii de prognostic negativ**:

Prognostic bun	*Prognostic defavorabil*
sexul feminin	sexul masculin
absența HTA	HTA la debut
absența retenției azotate la debut	retenția azotată la debut
	proteinurie persistentă > 1 g/zi
hematurie macroscopică episodică, recurentă	hematurie microscopică persistentă
	HLA B35
	cicatrice/scleroză glomerulară, atrofie tubulară, fibroză interstițială, depozite imune în capilare și în mesangiu, formațiuni crescent

Tabelul 44.5
Factorii de prognostic în nefropatia cu IgA
* cei mai importanți sunt proteinuria, creatininemia, afectarea interstițială și scleroza glomerulară (> 50% dintre glomeruli)

2.6.1. Strategia terapeutică optimă este încă discutabilă.

A. Pacienții fără factori de prognostic negativ au o evoluție extrem de lentă (declin anual al FG de 1-2%), cu risc de IRC sub 5% la 10 ani și **nu necesită terapie specifică.**

B. Pacienții cu factori de prognostic negativ pot primi:
- **corticoterapie de durată:** PREDNISON 100-120 mg/48h × 3 luni, cu reducere rapidă a dozei (5 mg la 3 zile) pînă la doza de întreținere de 30-40 mg/48h × 12 luni; în caz de SN pur cu leziuni minime la microscopia optică, dar cu depozite mesangiale IgA la imunofluorescență, se aplică schema de la GNLM: 1,5 mg/kgc/zi × 4 săptămîni;
- **medicație citotoxică** – recomandabilă doar în cazurile cu leziuni de tip crescent la PBR – în biterapie (CICLOFOSFAMIDĂ + PREDNISON) ± plasmafereză (ca și la GNRP).
  N.B. CICLOSPORINA, deși poate reduce proteinuria, *NU* este recomandabilă, riscul depășind net beneficiile.
- **acizi grași Ω-polinesaturați** (eicosapentanoic-EPA și docosahexanoic-DHA) administrați sub formă de ulei de pește sau preparatul OMACOR;

Scanned with OKEN Scanner

Mecanisme de acţiune:
- ar scădea producţia de citokine şi eicosanoizi (mediatori ai inflamaţiei);
- ar deprima agregabilitatea plachetară.

Mod de administrare: în doze mari timp îndelungat ar reduce rata declinului funcţiei renale, evoluţia spre IRC şi numărul de decese, fără a influenţa proteinuria (Donadio, 1998), efect mai important la pacienţii cu risc crescut de IRC (creatininemie > 1,5 mg/dl, proteinurie > 2,5 /zi şi rată de deteriorare > 3 ml/an a clearance-ului de creatinină).

- **imunoglobuline:** 1 g/kgc/zi i.v. × 2/lună × 3 luni, apoi i.m. la 2 săpt. × 6 luni;

Efecte:
1) scăderea producţiei de IgA şi corectarea deficitului de IgG (care predispune la infecţii-trigger);
2) diminuarea proteinuriei;
3) reducerea depunerii mesangiale de IgA;
4) frînarea declinului funcţiei renale (Rostoker, 1994).

Sunt recomandabile la pacienţii cu factori de prognostic negativ.

- **anticoagulante orale + antiagregante plachetare** – în doze mici, dar administrate timp îndelugat, ar scădea rata progresiei spre IRC la pacienţii cu risc crescut.

2.6.2. Mijloace terapeutice alternative

2.6.2.1. Diminuarea stimulării producţiei de IgA – recomandabilă la toţi pacienţii – prin:
- dietă hipoantigenică (reduce producţia de IgA în mucoasa digestivă), fără gluten, lactate, ouă, carne;
- amigdalectomie (reduce producţia de IgA în mucoasa respiratorie) şi profilaxie cu antibiotice a infecţiilor căilor respiratorii superioare (penicilină, chinolone, roxitromicină); practic, ar reduce frecvenţa episoadelor de hematurie recurentă;
- controlul HTA cu inhibitori ECA ce scad presiunea intraglomerulară şi permeabilitatea capilară, reducînd rata declinului funcţiei renale (inclusiv la normotensivi!).

2.6.2.2. Creşterea solubilităţii şi deci a clearance-ului CIC cu DANAZOL.

2.6.2.3. Reducerea nivelului IgA cu DAPSONĂ şi FENITOINĂ.

2.6.2.4. Scăderea ratei de progresie spre IRC cu AINS.

IV. GLOMERULONEFRITA DIFUZĂ CRONICĂ

DEFINIŢIE: consecinţa clinică a unei largi varietăţi de afecţiuni glomerulare, evoluţia în timp a leziunilor glomerulilor ducînd la reducerea inevitabilă a masei nefronice.

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Mecanisme implicate (obligatoriu, dar în proporţii diferite, variabile de la caz la caz):
- continuitatea agresiunii patogenice iniţiale;
- suprapunerea arteriolosclerozei hipertensive;
- dislipoproteinemia;
- coafectarea tubulo-interstiţială;
- glomeruloscleroza determinată hemodinamic;
- factori minori asociaţi: anemia, hiperfosfatemia, acidoza.

Particularităţi evolutive

Evoluţia este continuă spre IRC stadiul terminal.

Rata declinului funcţiei renale depinde de tipul leziunilor glomerulare şi interstiţiale iniţiale şi de factorii de progresie (*v. Diagnosticul cauzei de progresie/agravare a IRC*).

DIAGNOSTIC

A. Iniţial
- asimptomatic;
- anomalii minore ale sedimentului urinar (proteinurie sau/şi hematurie);
- retenţie azotată minoră.

B. Tardiv
- tablou clinico-biologic de IRC;
- HTA poate fi simptomul dominant.

N.B. Minimum 20% dintre pacienţii cu HTA etichetată ca esenţială ar avea la PBR o glomerulopatie (Fogo, 1995)!

TRATAMENT

1. Tratamentul etiologic al nefropatiei glomerulare de fond (primitive sau secundare)

2. Tratamentul factorilor de progresie (vezi *IRC*)

Scanned with OKEN Scanner

V. ANOMALIILE URINARE ASIMPTOMATICE

DEFINIŢIE: expresii ale unor glomerulopatii primitive sau ale unor variate afecţiuni heredo-familiale, multisistemice, infecţioase, reprezentate prin hematurie (micro- sau macroscopică) ± proteinurie non-nefrotică sau numai prin proteinurie izolată.

N.B. Nu se însoţesc de HTA sau alterări ale funcţiei renale!

Managementul acestor anomalii include:

1) precizarea unor eventuale afecţiuni sistemice, terapia adresîndu-se în primul rînd patologiei primare (ex.: LES, vasculite, siclemie, boală Alport etc.);
2) efectuarea unei PBR în cazul evidenţierii în mod repetat a hematuriei însoţite de proteinurie; histologia renală poate evidenţia oricare dintre cele 5 tipuri fundamentale de leziuni glomerulare discutate în cazul sindromului nefrotic – GN cu leziuni minime, GN mesangială (inclusiv GN cu IgA), GN focală şi segmentară, GN membranoasă, GN mesangiocapilară –, ca şi leziunile întîlnite mai frecvent în cadrul sindromului nefritic – GN proliferativă difuză şi GN crescentică; tratamentul specific al fiecărei entităţi a fost discutat anterior, dar se va ţine cont de faptul că prognosticul este mult mai favorabil în cazul anomaliilor urinare asimptomatice;
3) urmărirea în timp a pacienţilor, cu monitorizarea sedimentului urinar, a proteinuriei/24h, a retenţiei azotate şi a TA.

Scanned with OKEN Scanner

45. NEFROPATIILE TUBULO-INTERSTIŢIALE CRONICE

DEFINIŢIE: NTIC = procese patologice care afectează anatomic exclusiv sau predominant interstiţiul renal.

- *afectarea acută* are răsunet asupra glomerulilor şi tubilor şi – funcţional – asupra circulaţiei intrarenale;
- *afectarea cronică* determină constituirea leziunilor de fibroză, cu distrugerea consecutivă a structurilor adiacente (tubulare, vasculare şi chiar glomerulare).

Particularităţi:

- etiologia este adesea identificabilă (mai dificil la vîrstnici), spre deosebire de majoritatea glomerulopatiilor;
- determină adesea tulburări hidroelectrolitice;
- evoluţia este lentă, progresivă.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

Se bazează pe date în general sărace, necaracteristice, dar care, grupate, pot fi evocatoare:

1.1.1. Sindromul clinic

- decelarea unei insuficienţe renale ignorate pînă atunci din cauza persistenţei diurezei în caz de NI acută;
- HTA este puţin frecventă, rareori severă, datorită pierderilor urinare de Na^+;
- (uneori) sindrom poliuro-polidipsic cu absenţa edemelor.

1.1.2. Sindromul urinar

- proteinurie absentă sau sub 1 g/24h, cu predominanţa albuminuriei asociată cu pierderi de globuline cu greutate moleculară mică (lizozim, β_2-microglobuline) neresorbite tubular (utilizate ca markeri ai afectării tubulare);
- sediment urinar mai bogat în leucocite decît în hematii (care pot fi chiar absente); sărăcia în cilindri leucocitari atestă originea parenchimatoasă a leziunii; hematuria microscopică apare doar în caz de complicaţii intercurente (ex.: necroză papilară acută).

1.1.3. Sindromul funcţional renal

Afectarea funcţională renală poate ajunge pînă la IR care va avea însă o evoluţie cu diminuare moderată, lent progresivă, a FG şi creşterea ureei şi creatininei plasmatice.

Afectarea preferenţială a unor anumite segmente tubulare poate fi responsabilă de unele tulburări hidroelectrolitice a căror prezenţă constituie un element diagnostic important în favoarea NTIC, putînd uneori domina tabloul clinico-biologic:

- semne de afectare a tubului proximal:
  - acidoză hipercloremică de tip II (cu gaură anionică normală)
  - glucozurie (cu glicemie normală!)
  - aminoacidurie
  - hiperfosfaturie
  - hiperuricurie;
- semne de afectare a tubului distal:
  - acidoză hipercloremică (de obicei de tip I, rareori de tip IV)
  - hiperkaliemie
  - hipernatriurie obligatorie, cu deshidratare extracelulară consecutivă;
- semne de afectare a segmentelor medulare ale nefronului – poliurie-polidipsie (defect de concentraţie prin ineficienţa ADH, mergînd pînă la diabet insipid nefrogenic).

1.2. Confirmarea diagnosticului

1.2.1. Tehnicile de imagistică

Utilitate:

- aduc probe privind asimetria morfo-funcţională a celor doi rinichi;
- furnizează date etiologice (eventual obstacol urinar);
- servesc drept ghidaj pentru PBR.

Scanned with OKEN Scanner

1.2.1.1. **Echografia** evidenţiază:
- chisturi renale şi extrarenale;
- dilataţiile căilor excretoare;
- litiaza renală.

1.2.1.2. **Urografia** – practicată în afara contraindicaţiilor (boli alergice, intoleranţă la iod, insuficienţă hepatică sau cardiacă severă, boli febrile) şi *după* eliminarea diagnosticului de mielom multiplu, poate evidenţia:
- atrofie renală (simetrică sau unilaterală), cu atît mai importantă cu cît funcţia renală este mai alterată;
- anomalii de contur al rinichilor: boselări, deformaţii, ancoşe;
- diminuarea distanţei cortico-papilare;
- deformări caliceale:
  - fund caliceal aplatizat sau convex în afară
  - imagine de adiţie (sugerînd necroza papilară);
- informaţii etiologice:
  - nefrocalcinoză
  - obstacole în scurgerea urinei
  - reflux vezico-ureteral (pe clişeele premicţionale).

1.2.1.3. **Scintigrafia renală şi tomodensitometria renală** sunt mai puţin utilizate.

1.2.2. **Puncţia biopsie renală** poate evidenţia următoarele modificări histopatologice:
- alterarea interstiţiului renal:
  - edem
  - hipercelularitate: PMN alterate, formînd uneori microabcese, alteori infiltrate polimorfe (eozinofile, limfocite, plasmocite) sau monomorfe (celule gigante + limfocite, constituind granuloame), celule încărcate cu lipide
  - depozite amorfe
  - fibroză interstiţială cu plaje de celule inflamatorii mononucleate;
- alterarea celorlaltor structuri renale:
  - tubii: îngroşare + rupturi ale membranei bazale, atrofia epiteliului + lărgirea lumenului, cilindri leucocitari intraluminali
  - vasele: scleroză perivasculară şi periglomerulară;
  - glomerulii: atunci cînd predomină fibroza, glomerulii sunt sediul unor leziuni centripete cu îngroşarea capsulei Bowman şi retracţia ghemului vascular (de cauză ischemică).

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Evoluţia NTIC fiind dominată de persistenţa cauzei, identificarea şi suprimarea acesteia este esenţială pentru a stopa sau încetini evoluţia spre IRC.

2.1. Tulburările uro-dinamice

2.1.1. **NTIC prin obstrucţie urinară** (care lezează rinichiul prin hiperpresiune + stază urinară ± suprainfecţie).

Consecinţele clinice sunt diferite, după cum obstrucţia este:
- unilaterală:
  - clinic latentă
  - descoperită cu ocazia unei complicaţii (colică ureterală, infecţie)
  - hidronefroză unilaterală (echografic sau UIV);
- bilaterală:
  a) în caz de obstacol complet – IRA
  b) în caz de obstacol bilateral incomplet:
  - lombalgii
  - distensie acută sau cronică a căilor urinare (atestată echografic sau prin UIV)
  - afectare funcţională tubulară: sindrom de poliurie hipotonică insensibilă la AVP ± acidoză metabolică hipercloremică ± absorbţie crescută de Na^+ (HTA şi edeme volum-dependente la bolnavii cu adenom de prostată şi distensie vezicală).

2.1.2. NTIC prin reflux vezico-ureteral

2.1.3. NTIC prin tulburări de dinamică urologică
- neuropatie vegetativă diabetică;
- paraplegii;
- neurovezică;
- sarcină.

2.2. NTIC infecţioasă (pielonefrita cronică)

Este secundară asocierii *infecţie urinară + anomalie urologică* (obstacol ureteral sau uretero-vezical, reflux vezico-ureteral care poate fi intermitent sau chiar să fi dispărut în momentul descoperirii NTIC).

2.3. Anomaliile imunologice
- sindrom Gougerot-Houwer-Sjögren;
- granulomatoze (în special sarcoidoza);
- LES, vasculite, crioglobulinemie;
- amiloidoză;
- rejet de grefă cronic;
- accidente medicamentoase imuno-alergice, priza drogului fiind urmată de manifestări clinice (febră, erupţii, artralgii, atingere renală) şi biologice (hipereozinofilie, IgE serice crescute, teste de degranulare a bazofilelor şi inhibiţie a migrării macrofagelor induse de substanţă).

2.4. NTIC toxice
- expunere cronică la metale grele (Pb, Cd);
- consum cronic (> 2-3 kg) de analgetice (fenacetină, aspirină): după o fază de latenţă clinică, cu anomalii ale sedimentului urinar, pot apărea colici renale + hematurie prin necroză papilară şi, în final, insuficienţă renală);
- cisplatină, streptozocină, ciclosporină, litiu.

N.B. Nefropatia de Balcani ar fi tot o NTIC de etiologie toxică (micotoxină?).

2.5. Anomaliile metabolice cronice
- hipercalcemie (de obicei secundară unui hiperparatiroidism sau unei intoxicaţii cu vitamina D);
- hipokaliemie (de obicei secundară consumului nedeclarat de medicamente);
- hiperuricemie;
- oxaloză, cistinoză.

Scanned with OKEN Scanner

2.6. Hemopatiile maligne

- drepanocitoză;
- mielom multiplu;
- sindrom limfoproliferativ;
- boala lanţurilor uşoare.

2.7. Bolile vasculare

- HTA;
- iradiere;
- boală ateroembolică.

2.8. Bolile chistice ereditare

- polichistoză renală;
- boala chistică a medularei.

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

3.1. IRC este diagnosticată de regulă tardiv, după o evoluţie lentă, "silenţioasă", momentul diagnosticării NTIC survenind de multe ori cînd IRC este avansată, cu răsunet visceral (în special osos) important.

3.2. Tulburările hidroelectrolitice şi acidobazice

3.2.1. Deshidratarea extracelulară este favorizată de "fuga" de sodiu obligatorie (nefropatie care "pierde sare"), restricţia sodată, tratamentul diuretic intempestiv, tulburările digestive intercurente.

3.2.2. Poliuria/polidipsia cu hipernatremie (secundară "fugii" urinare de apă liberă)

3.2.3. Acidoza metabolică

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Este obligatoriu ori de cîte ori este posibil:

- suprimarea consumului de medicamente şi a expunerii la toxice responsabile de NTIC;
- corecţia anomaliilor metabolice;
- îndepărtarea obstacolului (în uropatiile obstructive);
- sterilizarea urinei şi corecţia anomaliilor urologice (în pielonefrite);
- chimioterapie + menţinerea unei diureze abundente şi a unui pH urinar alcalin peste 7 (în caz de mielom).

2. PREVENIREA ŞI CORECŢIA TULBURĂRILOR HIDROELECTROLITICE

- combaterea tulburărilor digestive;
- evitarea diurezei forţate şi a restricţiei de sodiu.

3. PREVENIREA ŞI TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR IRC

Depistarea NTIC în stadiul precoce, atunci cînd există leziuni inflamatorii acute sau subacute potenţial reversibile, poate fi esenţială pentru prognostic. PBR în această etapă poate fi esenţială.

Scanned with OKEN Scanner

46. INFECŢIILE TRACTULUI URINAR

DEFINIŢIE: termenul generic de infecţii ale tractului urinar (ITU) înglobează atît colonizarea microbiană asimptomatică a urinei, cît şi infecţia simptomatică, consecinţă a agresării şi inflamaţiei căilor urinare.

În condiţii normale, căile urinare sunt sterile (exceptînd porţiunea terminală a uretrei) deoarece, de la spaţiul urinar postglomerular pînă la meatul uretral, acestea sunt irigate de un flux permanent de urină sterilă. Proliferarea bacteriană în urină este patologică. Infecţia urinară asociată cu leziunea urotelială sau/şi atingerea parenchimatoasă (renală sau prostatică) sunt esenţiale, germenii patogeni şi celulele inflamatorii prezenţi în urină fiind markerii biologici ai procesului patologic.

Barierele fiziologice ce se opun infecţiei la diferite niveluri sunt:

1) papilele caliceale – se opun refluxului intrarenal al urinii;
2) joncţiunea uretero-vezicală – împiedică refluarea vezico-ureterală;
3) lavajul căilor urinare (de către fluxul urinar) – previne staza;
4) epiteliul urinar – se opune difuziunii germenilor şi multiplicării lor; receptorii epiteliali faţă de anumiţi antigeni bacterieni (în special E. coli) au rol în aderenţa bacteriilor la nivelul epiteliului urinar.

CLASIFICARE ŞI RAPEL ETIOPATOGENIC

1. ITU NECOMPLICATE

Survin la pacienţi fără anomalii fiziologice sau anatomice ale tractului urinar şi în absenţa manevrelor instrumentare şi a intervenţiilor chirurgicale urologice recente. Apar mai ales la femeile tinere (18-40 de ani), ocazional înaintea primei menstruaţii, mai ales în a II-a şi a III-a decadă de viaţă; la bărbaţi sunt rare (ceva mai des la băieţii şi bărbaţii necircumcizaţi).

Spectrul etiologic este relativ îngust:

80%	Escherichia coli
10-15%	Staphylococcus saprophyticus
	Proteus mirabilis
2-5%	Klebsiella pneumoniae
	Enterobacter

2. ITU COMPLICATE

Apar la persoane cu tulburări anatomice şi funcţionale ale tractului urinar, mai frecvent la vîrstele extreme (nounăscuţi, copii cu anomalii anatomice ale tractului urinar, vîrstnici peste 60 de ani – în special bărbaţi cu patologie prostatică obstructivă şi supuşi la manevre instrumentale urologice).

Factorii favorizanţi:

- cateterizarea urinară (intermitentă sau permanentă);
- explorările instrumentale urologice şi chirurgia urologică;
- obstrucţiile tractului urinar (dobîndite);
- reziduul vezical postmicţional peste 100 ml;
- refluxul vezico-ureteral;
- vezica neurologică;
- anomaliile anatomice urologice (congenitale);
- azotemia;
- transplantul renal;
- nefrolitiaza;
- sarcina (favorizînd staza, mărirea vezicii, hidroureterul);
- diabetul zaharat.

Spectrul etiologic este mai bogat decît în cazul ITU necomplicate:

- E. coli (cel mai frecvent);
- Klebsiella pneumoniae;
- Enterobacter;
- Proteus mirabilis;
- Pseudomonas aeruginosa;
- Serratia;
- Staphylococcus aureus.

N.B. Germenii responsabili sunt de obicei lipsiţi de uropatogenitate, ceea ce sugerează faptul că aceasta depinde de factorii care ţin de gazdă.

Mecanismele patogenice

A. Moduri de contaminare a urinei:

a) Calea hematogenă este mai rară; parenchimul renal este mai întîi colonizat cu germenii plecaţi de la un focar de infecţie ORL, dentar, cutanat sau prostatic, ulterior pro-

Scanned with OKEN Scanner

ducîndu-se infectarea secundară a urinei.

Factorii generali favorizanți sunt:

- diabetul zaharat dezechilibrat (neuropatia autonomă favorizează staza);
- sarcina;
- deficitul imunitar;
- tratamentul imuno-depresor;
- sindromul entero-renal (favorizat de colonul iritabil și boala inflamatorie cronică a colonului).

Germenii predilecți:

- Staphylococcus aureus;
- Salmonella;
- Pseudomonas aeruginosa;
- Candida albicans.

b) Calea ascendentă este cea mai frecventă, originea infecției fiind de obicei vaginul și regiunea perianală la femei și ultimii centimetri din uretra peniană la bărbați.

Rezervorul de infecție: tractul digestiv.

Germenii predilecți:

- E. coli;
- Proteus;
- E. faecalis;
- anaerobi.

Factorii locali favorizanți sunt:

- infecția bacteriană sau micotică a vaginului, perineului, uretrei;
- raporturile sexuale în condiții de igienă precară;
- manevrele instrumentale: sondaj, cistoscopie;
- staza urinară legată de un obstacol pe căile excretoare: litiază, adenom periuretral, uropatii malformative;
- oliguria (prin deshidratare) – suprimă efectul de spălare;
- inflamația vezicală – reduce sau chiar blochează orificiile ureterale, determinînd reflux vezico-ureteral tranzitoriu și propagare ascendentă a infecției.

Etapele infecției:

1. Colonizarea uretrei
   - ❖ factori favorizanți:
     - sexul feminin prin:
       - vecinătatea anatomică a anusului cu uretra
       - menstruația
       - afinitatea crescută a celulelor mucoasei pentru adezinele bacteriene (la femeile nesecretoare de antigen de grup sanguin, față de cele secretoare, celulele uroepiteliale au un număr crescut de receptori pentru E. coli, trăsătură care poate fi determinată genetic)
       - folosirea mijloacelor contraceptive: diafragme-le-spermicid și spermicidele alterează flora vaginală saprofită, favorizînd proliferarea E. coli
     - homosexualitatea;
   - ❖ factori de apărare:
     - sexul masculin prin:
       - lungimea uretrei
       - distanța anatomică anus-uretră
       - circumcizia
       - acțiunea bactericidă a secreției prostatice.

2. Pătrunderea patogenilor în vezica urinară → are loc în timpul micțiunii probabil datorită unui curent turbionar sau datorită refluxului vezical la terminarea micțiunii
   - ❖ factori favorizanți:
     - actul sexual
     - factori urodinamici:
       - frecvența și orarul micțiunilor
       - volumul urinar rezidual vezical
     - menstruația
     - factori hormonali
     - virulența florei bacteriene vaginale
     - variația proprietăților antibacteriene ale urinei.

3. Multiplicarea patogenilor în vezica urinară prin depășirea mecanismelor de apărare locală
   - ❖ factori de apărare:
     - efectul de spălare al micțiunii
     - prezența substanțelor bactericide și a condițiilor bacteriostatice:
       - imunoglobuline (IgG, IgA), lizozim
       - concentrația crescută de uree, NH_4, acizi organici nedisociați
       - pH urinar scăzut
     - factorul mucos de apărare;
   - ❖ factori favorizanți:
     - reziduul vezical
     - micțiunea inadecvată
     - corpii străini intravezicali
     - litiaza vezicală
     - presiunea intravezicală crescută
     - leziunile vezicale inflamatorii preexistente.

4. Refluxul vezico-ureteral (RVU) și cel intrarenal (RIR) → constituie mecanismele majore ale inflamației și fibrozării renale în PNC:

RVU:

- în mod normal, este un mecanism de apărare, fiind condiționat de:
  - lungimea segmentului intramural al ureterului
  - inserția oblică a ureterului în vezica urinară
  - comprimarea ureterului de către musculatură în cursul micțiunii (realizînd un mecanism de "valvă");
- este amplificat în caz de:
  - segment intramural al ureterului prea scurt → reflux primar
  - obstrucție → reflux secundar.

RIR:

- favorizat de:
  - papile cu ducte deschise și presiune intracaliceală prea mare
  - reflux vezico-ureteral sever;
- favorizează diseminarea bacteriilor din pelvis în cortexul renal.

Scanned with OKEN Scanner

B. Factori de virulenţă bacteriană care condiţionează infecţia

* **E. coli** este incriminată în majoritatea cazurilor, determinînd forme clinice variate: bacteriurie asimptomatică, cistită, pielonefrită.

  Antigenele O (somatic) şi K (flagelar) conferă virulenţă şi uropatogenitate.

  E. coli aderă la uroteliu la nivelul receptorilor specifici prin intermediul adezinelor situate pe vîrfurile pililor (fimbriilor) care proemină pe suprafaţa bacterici. Tulpinile echipate cu pili "P" se ataşează la suprafaţa mucoasei gazdei, se sustrag de la legarea de PMN neutrofile, prezentînd cele mai importante caractere de adeziune şi virulenţă; produc pielonefrită, favorizînd şi bacteriemia.

  Alte componente uropatogene:
  - hemolizina (doar tulpinile cu pili "P") – favorizează inflamaţia cu efect citolitic pe celula renală; prin hemoliză se eliberează Fe care este captat de
  - aerobactină = proteină care leagă fierul, conferind rezistenţă la efectul bactericid al serului uman normal şi favorizînd în consecinţă creşterea bacteriană.

  Efecte:
  ◊ clinice – hiperpirexie;
  ◊ biologice:
  – eliberarea de citokine IL-1, IL-6, TNF
  – creşterea VSH şi CRP.

* **Proteus mirabilis** prezintă fimbrii cu aderenţă mannoso-rezistentă (aglutinarea nu este inhibată de mannosa); secretă urează, hemolizină (cu efect toxic pentru celulele tubului contort proximal) şi protează (care distruge IgA).

* **Klebsiella pneumoniae** prezintă fimbrii mannoso-sensibile; secretă aerobactină (rezistentă la serul uman).

* **Enterococcus faecalis** aderă la uroteliu, poate trece în sînge, multiplicîndu-se şi poate adera la endocard, determinînd endocardită.

C. Factori care ţin de gazdă şi care condiţionează infecţia

1. **Factorii fiziologici** predispozanţi

Medulara este mai sensibilă la infecţii din cauza:
- acţiunii anti-complement a amoniacului;
- fluxului sanguin medular redus;
- hipertoniei care interferează reacţia Ag-Ac, scade mobilitatea granulocitară şi efectul bactericid al serului, favorizînd multiplicarea bacteriană.

2. **Factorii patologici** predispozanţi
- obstrucţiile tractului urinar;
- refluxul vezico-ureteral;
- sarcina;
- diabetul zaharat;
- manevrele instrumentale la nivelul tractului urinar.

3. **Răspunsul imun**

Rinichiul produce local Ac (cele mai imunogene fiind AgO şi AgK) cu efect protector antiinfecţios. În acelaşi timp, mecanismele autoimune ar explica autoperpetuarea leziunilor renale după sterilizarea bacteriană (agresiunea bacteriană ar duce la eliberare de componente celulare tubulare care trec în circulaţie declanşînd formarea de autoAc). Infiltratul mononuclear din PNC sugerează pe de altă parte o reacţie imună mediată celular, deci de tip hipersensibilitate întîrziată.

Particularităţi diagnostice

Prezumţia diagnostică poate fi dificil de formulat, manifestările clinice fiind variate:
◊ bacteriurie asimptomatică (la pacienţi cateterizaţi sau vîrstnici);
◊ cistită;
◊ pielonefrită acută ± stare septicemică gravă;
◊ pielonefrită cronică.

N.B. La pacienţii spitalizaţi care dezvoltă stare septică aparent criptogenetică ± hTA, mai ales în caz de instrumentări urologice, trebuie suspectată ITU chiar în absenţa oricăror simptome urinare.

Confirmarea biologică se face prin:
◊ examen microscopic al sedimentului urinar: leucocituria (> 10.000/mm³ + cilindri leucocitari) + hematurie (dar GR < GA);
◊ urocultură pozitivă (> 100.000 germeni/ml) ± hemocultură pozitivă (cu acelaşi germene!).

Diagnosticul etiologic presupune:
◊ identificarea agentului cauzal şi al sensibilităţii la agenţii antimicrobieni (urocultură + hemocultură);
◊ decelarea condiţiei anatomice şi funcţionale predispozante (echografie, urografie, CT-scan).

Bilanţul funcţional va aprecia impactul asupra funcţiei renale atît a condiţiei anatomo-funcţionale predispozante, cît şi a suprainfecţiei. Acest bilanţ este util pentru:
– alegerea medicaţiei antimicrobiene;
– stabilirea posologiei.

Particularităţi terapeutice

♦ răspunsul mai redus la medicaţia antimicrobiană;
♦ tendinţa crescută la recurenţă post-terapie.

Scanned with OKEN Scanner

I. CISTITA ACUTĂ A FEMEII

DEFINIŢIE: CAF este o inflamaţie acută a mucoasei vezicale, de obicei avînd coparticipare uretrală.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

- polakiurie;
- usturimi micţionale;
- tenesme vezicale;
- disurie;
- urine tulburi (piurie?), uneori hipercrome (hematurie? uneori macroscopică, terminală), eventual rău-mirositoare.

N.B. Lipsesc febra şi durerile în unghiul costo-vertebral.

1.2. Confirmarea paraclinică

- în sînge: absenţa leucocitozei!
- în urină:
  - leucociturie
  - hematurie
  - bacteriurie semnificativă (peste 100.000 germeni/ml, peste 50.000 germeni/ml dacă este simptomatică)
  - evidenţierea esterazei leucocitare cu bandeletă reactivă (mai puţin sensibilă decît examenul microscopic, dar utilă pentru comoditate şi rapiditate în ambulator).

2. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

- infecţiile vaginale;
- infecţiile transmise sexual:
  - *Chlamydia trachomatis* – disuria şi polakiuria în absenţa unei bacteriurii semnificative caracterizează sindromul uretral cauzat, în mod obişnuit, de aceasta
  - *Neisseria gonorrhoeae*
  - virusul *Herpes simplex*;
- prostatitele.

PROFILAXIE

Măsurile preventive sunt extrem de utile în special în cazul infecţiilor recidivante:

Măsurile igienice

- tratarea eventualelor infecţii ginecologice;
- igiena corporală şi vestimentară (lenjeria de corp);
- toaleta riguroasă a regiunii perianale;
- micţiunea postcoitum (cu efect de spălare);
- hidratarea suficientă (pentru o bună diureză, cu efect de spălare);
- combaterea constipaţiei (sursa colonică de germeni).

Medicaţia antimicrobiană

Se administrează, zilnic sau de trei ori pe săptămînă, unul dintre următoarele:

- TRIMETOPRIM 100 mg/zi
- COTRIMOXAZOL 480 mg/zi
- NITROFURANTOIN 100 mg/zi

Indicaţia principală este în caz de episoade recidivante, inclusiv în cele legate de contactul sexual.

N.B. La femeile cu cistite recidivante postmenopauză se administrează estrogeni intravaginal.

TRATAMENT

OBIECTIVE

1) suprimarea rapidă a simptomatologiei acute
2) prevenirea/tratamentul complicaţiilor
3) vindecarea radicală a infecţiei (fără a selecta germeni mutanţi rezistenţi)
4) cost terapeutic acceptabil

1. TRATAMENTUL CURATIV AL PRIMO-INFECŢIEI

1.1. Mijloacele terapeutice nespecifice

- asigurarea unei bune diureze prin ingestia de lichide în cantitate mare (cca 3 l/zi), deşi cu efecte dezagreabile iniţial (din cauza polakiuriei), contribuie la epurarea germenilor (prin efectul de spălare);
- băi de şezut decongestionante;
- AINS cu viză antalgică (prudent, deoarece pot scădea apărarea naturală);
- antalgice de tip PHLOROGLUCINOL (Spasfon-Lafon) 1 cp = 80 mg/4h sau 1 sup = 150 mg/8h.

1.2. Tratamentul etiologic

Calităţile chimioterapicului/antibioticului ideal

1° să aibă un spectru antibacterian cît mai larg
2° să realizeze o concentraţie urinară cît mai mare
3° să poată fi administrat în cît mai puţine prize zilnice
4° să fie cît mai bine tolerat (lipsa efectelor secundare)
5° să fie puţin costisitor

N.B. În infecţiile superficiale ale mucoasei urinare (de tip cistită) este necesară asigurarea unor concentraţii eficiente

Scanned with OKEN Scanner

de antibiotice în urină, de aceea se pot utiliza şi cele la care bacilii Gram (–) sunt "rezistenţi" sau doze mai mici de antibiotice (care nu vor realiza în ser şi ţesuturi concentraţiile tisulare profund-renale sau prostatice, dar vor fi suficiente pentru realizarea unei concentraţii urinare eficiente):

- COTRIMOXAZOL 2 cp/12h (1 cp = 80/400 mg);
- TRIMETOPRIM 1 cp = 100 mg/12h;
- NORFLOXACIN 1 cp = 400 mg/12h;
- CIPROFLOXACIN 250 mg/12h;
- OFLOXACIN 200 mg/12h;
- NITROFURANTOIN 100 mg/6h;
- AMOXICILINĂ 250 mg/8h.

Durata tratamentului (în cistitele necomplicate) = 3 zile; doza unică nu mai este recomandabilă (risc de recurenţă), iar administrările prelungite de 7-10 zile nu oferă beneficii suplimentare, dar cresc efectele adverse (rash, candidoză vaginală), fiind şi mai costisitoare.

Controlul bacteriologic:

- ITU joase contractate în mediu extraspitalicesc se tratează de obicei fără urocultură, pe baza sumarului de urină (leucociturie) sau a testului leucocite-esterază (+);
- ITU joase recurente sau contractate în mediu spitalicesc impun *urocultură prealabilă tratamentului*, cu adaptare ulterioară a terapiei în funcţie de răspunsul la tratament şi de germenele identificat; controlul sterilizării se face prin urocultură la 7 zile după terminarea curei.

N.B. La gravide se preferă, inclusiv în cazul bacteriuriei asimptomatice, AMPICILINA, CEFALEXINA şi NITROFURANTOINUL (cu excepţia ultimelor trei săptămîni de sarcină, din cauza riscului de hemoliză la noul-născut!).

2. TRATAMENTUL CURATIV AL INFECŢIILOR RECURENTE

Peste 20% dintre femeile care au avut un prim episod de cistită prezintă infecţii recurente. Cauze:

- persistenţa focarului de infecţie în organism (acelaşi germene) din cauza tratamentului incorect (10% din cazuri);
- reinfecţie exogenă (peste 90% din recurenţele la femei tinere active sexual) în absenţa unei anomalii urologice.

Se recomandă aceleaşi scheme terapeutice (ca şi la primo-infecţie), dar prelungite (7-10 zile) în caz de:

- femei cu infecţii recente multiple;
- simptome durabile (peste 7 zile);
- sarcină;
- factori favorizanţi asociaţi.

Profilaxia infecţiilor recurente (≥ 3 episoade simptomatice/an) – continuă sau postcoitum:

- NITROFURANTOIN 100 mg sau
- COTRIMOXAZOL 480 mg (priză unică) sau
- FLUORCHINOLONĂ 1 tb/zi seara × 3-7 zile/săptămînă

O *terapie alternativă* ar fi TERAPIA INIŢIATĂ DE PACIENT (instruit şi compliant) la debutul cistitic recurent timp de 3 zile (cotrimoxazol sau chinolone), implicarea medicului fiind obligatorie doar în caz de eşec (persistenţa simptomatologiei post-terapeutic) sau necesitate a autoterapiei de mai mult de 5 ori pe an.

N.B. Infecţiile recurente la femeile în post-climax impun, alături de tratamentul antimicrobian, TRATAMENT DE SUBSTITUŢIE CU ESTROGENI (local sau general) pentru refacerea mucoasei atrofiate şi recolonizarea acesteia cu lactobacili, ceea ce scade pH-ul local, împiedicînd dezvoltarea florei patologice (enterobacteriacee).

II. PIELONEFRITA ACUTĂ

DEFINIŢIE: inflamaţie microbiană a bazinetului, asociată cu invadarea interstiţiului renal prin trenee de nefrită interstiţială supurativă.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

- sindrom infecţios ± septicemic:
  - febră, frisoane, transpiraţii
  - stare generală alterată
  - cefalee, curbatură
  - greaţă, vărsături;
- semne de afectare a tractului urinar superior:
  - dureri lombare (uni- sau bilaterale) moderate (accentuate de manevra Giordano) sau colicative
  - rinichi măriţi, sensibili la palpare;
- acuze cistitice:
  - disurie
  - polakiurie
  - nicturie.

1.2. Confirmarea biologică

- VSH accelerată;
- leucocitoză cu neutrofilie;
- leucociturie-piurie (> 10.000/min) + cilindri leucocitari (atestînd originea renală a leucociturie);
- hematurie (dar GR < GA la testul Addis-Hamburger);
- proteinurie (provenită din degradarea elementelor celulare);
- uroculturi pozitive (> 100.000 germeni/ml) ± hemoculturi pozitive cu acelaşi germene!).

Scanned with OKEN Scanner

2. DIAGNOSTICUL FUNCŢIONAL

- alterarea pasageră (în cursul puseului) a capacităţii de concentrare (ceea ce poate jena efectuarea UIV);
- scăderea pasageră a osmolarităţii urinare.

3. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

3.1. Identificarea germenului cauzal prin urocultură:

- germeni Gram (-) → cei mai frecvent întîlniţi: E. Coli (80% din cazuri), Proteus, Klebsiella, Enterobacter;
- germeni Gram (+): Streptococcus faecalis, Stafilococcus albus, Stafilococcus aureus;
- germeni anaerobi: Clostridium perfrigens;
- alţi germeni: mycoplasme, fungi, virusuri.

3.2. Identificarea factorilor favorizanţi ai infecţiei urinare (prin investigaţii paraclinice: UIV, echografie) = *evaluarea urologică*:

- factori congenitali:
  - disectazia pielo-ureterală
  - polichistoza
  - refluxul vezico-ureteral;
- obstrucţii ale tractului urinar;
- sarcină;
- manevre instrumentale pe tractul urinar;
- disfuncţia neurogenică a vezicii:
  - tabes
  - leziuni traumatice medulare
  - diabet zaharat
  - scleroză multiplă;
- factori generali:
  - deficienţe imunitare
  - denutriţie
  - boli cronice
  - terapie cu imuno-depresive.

4. DIAGNOSTICUL FORMEI CLINICE

4.1. Forma tipică (descrisă)

4.2. Formele atipice

- stări febrile cu pierderea apetitului, transpiraţii şi stare de rău general, sugerînd o infecţie criptogenetică (fără simptome care să sugereze afectarea renală), prezente mai ales la diabeticii cu neuropatie autonomă;
- alterarea stării generale fără febră ± acuze digestive;
- fenomene gastrointestinale atipice;
- sindrom cistitic (fără semne aparente de afectare renală);
- tablou septicemic urmat de IRA;
- recidivă (la termen scurt), cu acelaşi germene, a unei infecţii urinare în aparenţă joasă, tratată "adecvat".

4.3. PNA la copil evoluează cu hipertermie marcată, însoţită de convulsii şi alterarea stării generale; deseori, semnele renale sunt absente!

4.4. PNA la bătrîni evoluează grav din cauza reactivităţii diminuate, cu hipotensiune, manifestări respiratorii şi psihice.

4.5. PNA la diabetici evoluează cu alterarea stării generale şi hipotensiune; o formă particulară este pielonefrita emfizematoasă, produsă de germeni anaerobi, care impune uneori nefrectomie de urgenţă.

4.6. PNA la imunodeprimaţi prezintă o simptomatologie decapitată, dar evoluţia este severă, cu prognostic grav.

4.7. PNA la gravide poate îmbrăca forme grave, în special în primul trimestru (cînd complicaţiile pot fi reprezentate de CID, colaps şi insuficienţă respiratorie).

4.8. PNA la bărbaţi este, de cele mai multe ori, secundară unei afecţiuni urologice (impune cercetarea factorilor favorizanţi).

5. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

5.1. Perinefrita supurată (flegmonul perinefretic) rezultă din propagarea infecţiei spre ţesutul perirenal pe cale limfatică sau prin efracţia unui proces supurativ subcapsular în atmosfera perirenală.

5.2. Pionefrita (abcesul renal) este complicaţia frecventă a septicemiilor cu stafilococ; poate complica o leziune urologică (litiaza).

5.3. Necroza papilară, întîlnită în special la diabeticii cu tablou de PNA gravă, septicemică, asociată cu colici renale şi hematurie macroscopică, bacteriurie importantă, eliminare de sfaceluri (fragmente de papilă necrozată).

5.4. Septicemia

5.5. IRA

6. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

6.1. Bolile febrile extrarenale (în absenţa semnelor clinice urinare):

- stări septicemice;
- malarie;
- amigdalită acută;
- pneumonie bazală;
- febră tifoidă;
- meningită.

6.2. Alte boli cu dureri colicative (în prezenţa colicii renale):

- colici renale fără substrat infecţios;
- colică biliară;
- colică apendiculară;
- sarcină extrauterină;
- torsiune de ovar;
- diverticulită;
- boală inflamatorie pelvică.

6.3. Pielonefrita cronică acutizată (anamnes-

Scanned with OKEN Scanner

tic + semne de afectare renală cronică, anemie).

6.4. Infecţiile urinare joase (fără semne renale, doar cistitice).

PROFILAXIE

1. PROFILAXIA PRIMARĂ

- evitarea pe cît posibil a cateterismelor urinare;
- introducerea pe cateter a unui antiseptic sau antibiotic la sfîrşitul oricărei cateterizări;
- corectarea deficienţelor urologice care favorizează staza (în cazul uropatiilor obstructive);
- echilibrarea diabetului;
- igiena riguroasă genitală şi anală;
- micţionare post-coitum;
- consum de lichide în cantitate suficientă, pentru a asigura efectul de spălare.

2. PROFILAXIA SECUNDARĂ

Indicaţii:

- infecţii frecvente simptomatice;
- în cursul şi post-prostatectomie;
- bacteriurii simptomatice la gravide (screening obligatoriu în trimestrul I);
- la femeile cu mai mult de 2 infecţii în 6 luni.

Se recomandă antibiotice sau chimioterapice în doze mici, cură prelungită (long-term, low-dose):

° COTRIMOXAZOL 1 tb = 480 mg/zi sau

° TRIMETOPRIM 100 mg/zi sau

° NITROFURANTOIN 50 mg/zi.

N.B. Iniţierea profilaxiei se face numai după negativarea uroculturii printr-un tratament energic (full-dose).

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

- **repaus la pat** în cursul perioadelor febrile; spitalizarea este obligatorie, fiind motivată de eventuala necesitate a tratamentului parenteral, evoluţia imprevizibilă (complicaţii) şi explorările imediate necesare;
- **căldură** (pernă electrică) în regiunea lombară;
- **dietă neiritantă** (fără alcool, cafea, condimente), cu aport crescut de lichide (> 2000 ml/zi);
- **alcalinizarea urinilor** (cu bicarbonat per os) favorizează activitatea antibioticelor de tip aminoglicozide sau macrolide;
- **combaterea constipaţiei.**

2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

2.1. PNA necomplicată, fără antecedente urologice, contractată în afara mediului spitalicesc

Presupune în mod obligatoriu recoltarea prealabilă de produse biologice pentru urocultură şi hemocultură (se va solicita fireşte şi antibiograma, pentru a rectifica la nevoie tratamentul).

Tratamentul antibiotic se începe imediat după aceste recoltări şi este iniţial empiric.

Principii:

1) administrarea antibioticului trebuie să satisfacă următoarele exigenţe:
   - spectru larg
   - doză bactericidă
   - concentrare urinară mare
   - difuziune tisulară bună (în special în medulara renală);
2) calea parenterală este preferenţială; în formele moderate, fără fenomene digestive (greaţă, vărsături), tratamentul poate fi administrat şi per os;
3) alegerea antibioticului va ţine cont de asemenea de:
   - accidente alergice în antecedente
   - eventuală nefrotoxicitate şi/sau ototoxicitate
   - riscul inducerii rezistenţei microbiene.

Tratamentul antimicrobian se iniţiază conform circumstanţelor clinice şi, atunci cînd este posibil, pe baza datelor etiologice furnizate de examenul direct al urinii (coloraţie Gram).

2.1.1. Formele uşoare şi moderate, contractate în afara spitalului, cu toleranţă digestivă bună

- tratamentul poate fi efectuat la domiciliu (după examinarea clinică şi explorările biologice prealabile);
- este admisă administrarea orală, în doze similare cu cele din tratamentul cistitei acute:
  ° COTRIMOXAZOL 2 cp/12h sau o fluorchinolonă:
  ° NORFLOXACIN 1 cp = 400 mg/12h sau
  ° OFLOXACIN 1 cp = 200 mg/12h sau
  ° CIPROFLOXACIN 1 cp = 250 mg/12h
- durata tratamentului = 14 zile.

2.1.2. Formele severe şi urosepsisul

- spitalizarea este obligatorie;
- tratamentul parenteral este recomandabil ferm în perioada febrilă, ulterior continuîndu-se cu terapie orală:
  ° COTRIMOXAZOL 1 fiolă (400 mg sulfametoxazol + 80 mg trimetoprim) × 2 la fiecare 12h în perfuzie i.v. (60') – solvite într-un flacon de 250 ml (agitat înainte de utilizare) de glucoză 5% sau NaCl 0,9%
  N.B. Este interzisă administrarea directă a fiolei (nediluate) i.v. sau în tubul de perfuzie!
  ° CIPROFLOXACIN 1 flacon = 200 ml = 200 mg/12h în perfuzie i.v. (30'); doza poate fi crescută la nevoie (1 fl/8h sau chiar 2 fl/12h)

Scanned with OKEN Scanner

- ° OFLOXACIN 1 flacon = 40 ml = 200 mg/12h în perfuzie i.v. (30'); doza poate fi crescută la nevoie (1 fl/8h sau chiar 2 fl/12h)
- ° CEFTRIAXONĂ 1-2 g/zi (doză unică jurnalieră) i.v. lent (2-4') direct în venă sau pe tub (1 flacon = 500 mg sau 1000 mg dizolvat în solventul propriu); există și preparate injectabile (solvite cu 1 f de Xilină), administrabile i.m. profund
- ° AMPICILINĂ 1 g/6h i.m. sau i.v.
- ° IMIPENEM-CILASTATIN 250-500 mg/6-8h (1 flacon = 250 mg sau 500 mg) în perfuzie (dizolvat în 100 ml glucoză 5% sau NaCl 0,9%) i.v. (30') sau 500 mg/8-12h (solvite în 2 ml Xilină 1%) i.m.
- ° TICARCILINĂ-CLAVULANAT 1 flacon = 5 g/8h (dizolvat în 150 ml glucoză 5% sau NaCl 0,9%) perfuzie i.v.
- ° AZTREONAM 1 g/8-12h i.v. direct (solvit în 10 ml de apă distilată) lent (3-5'), în perfuzie (dizolvat în 50 ml glucoză 5% sau NaCl 0,9%) i.v. (20') sau i.m. (fără anestezic local!);

  N.B. a) la fiecare preparat se va verifica înainte de folosire dacă nu există forme farmaceutice speciale pentru fiecare cale de administrare (i.v. sau i.m.);

  b) în general, nu se vor solvi în soluții de aminoacizi, dextran sau în sîngele de transfuzie, agitarea timp de cîteva minute după dizolvare fiind obligatorie.

- *în formele severe* se poate asocia GENTAMICINĂ 1 mg/kgc/8h.

Rezultate:

- **PNA necomplicată** răspunde favorabil la tratament în peste 90% din cazuri, în general evoluția fiind fără sechele (cicatrici) și fără afectarea funcției renale; eventualul eșec se datorează fie unor tulpini rezistente la antibiotice, fie unor anomalii anatomice sau obstrucției căilor urinare, fie complicațiilor supurative;
- **PNA complicată** cu abces perinefretic sau intranefretic necesită:
  - drenaj percutan sau chirurgical
  - cură prelungită de antibiotice
  - depistarea și tratarea factorilor favorizanți (diabet zaharat, nefrolitiază).

2.1.3. Pielonefrita la gravide

- tratamentul este asemănător, dar cu un număr limitat de medicamente;
- se preferă administrarea parenterală de CEFTRIAXONĂ sau AZTREONAM pînă la dispariția febrei, apoi tratament oral cu AMOXICILINĂ sau cefalosporine timp de 14 zile;
- chinolonele sunt contraindicate;
- GENTAMICINA ar avea toxicitate potențială (nedovedită însă) pentru nervul auditiv al fătului;
- COTRIMOXAZOLUL, deși utilizat de unii, este de evitat (în special în trimestrul III de sarcină), sistemul enzimatic fetal fiind imatur.

Supravegherea eficienței:

Repetarea uroculturii (după primele 48h de tratament) va fi urmată, în funcție de rezultate, în ziua a IV-a, de eventuala rectificare a tratamentului (în caz de urocultură pozitivă) în funcție de starea clinică și concordanța dintre antibiograma inițială și antibioterapia aleasă: se adaugă (sau se înlocuiește cu) un antibiotic mai specific, cu spectru mai restrîns; persistența simptomelor (în special a febrei) poate impune UIV în urgență. În caz de eficiență clară (clinică și biologică), antibioticul nu va fi înlocuit chiar dacă germenul identificat inițial era rezistent conform antibiogramei la antibioticul folosit la început (sensibilitatea in vivo și in vitro nu concordă întotdeauna).

Trecerea la antibioterapia orală (cu același antibiotic utilizat pînă atunci parenteral sau cu un echivalent cu un spectru cît mai restrîns posibil) se face între ziua VII și ziua X (sau după mn. 48h de apirexie). Durata totală a tratamentului va fi de cca 3-4 săptămîni.

Controlul bacteriologic final al vindecării se face cel puțin o dată (la 2 săptămîni după terminarea antibioterapiei), întrucît, în caz de recidivă precoce cu același germen (din ziua X-XV) există șansele cele mai mari de a depista aceste recidive. Controlul următor se face în a XXX-a zi, pentru a depista o eventuală reinfecție. Uroculturile negative permit afirmarea vindecării.

C. PIELONEFRITA CRONICĂ

DEFINIȚIE: formă particulară de NI cronică (numită încă și "nefrită ascendentă") care se produce secundar unei anomalii urologice obstructive (la nivel uretral sau uretro-vezical) și unei infecții bacteriene cronice a rinichiului.

RAPEL PATOGENIC

În patogeneza PNC intervin, în proporție variată, multipli factori:

1) **modificările cicatriceale** rămase după o infecție acută a tractului urinar superior ar conduce la progresia bolii chiar și după ce infecția a fost înlăturată; fibroza de la nivelul parenchimului renal ar produce obstrucția fluxului urinar și ar interveni în apariția HTA și a IRC;
2) **ischemia renală** este consecința spasmului, trombozelor capilarelor și venulelor și a endarteritei inflamatorii;
3) **mecanismul autoimun** – întreținut de anticorpii antițesut renal;
4) **persistența antigenelor bacteriene** în rinichi;

Scanned with OKEN Scanner

5) **prezenţa unei toleranţe imunologice a limfocitelor** faţă de bacterii la bolnavii cu PNC;
6) **refluxul vezico-ureteral** este cel mai frecvent factor etiologic al PNC.

Particularităţi histopatologice:

- **neregularitatea repartiţiei leziunilor**, majoritatea fiind plasate la nivelul medularei renale, cu extensie radială centrifugă, pornind de la papile (care sunt atrofiate sau amputate);
- **atrofia corticalei** antrenează reducerea asimetrică a taliei rinichilor (rinichi mici, boselaţi);
- **infiltraţia inflamatorie interstiţială** cu celule polimorfe (limfoplasmocite, polimorfonucleare, macrofage) evoluează spre *fibroză interstiţială distructivă* care antrenează elementele anatomice tubulare şi glomerulare de vecinătate şi induce hialinizarea progresivă a glomerulilor atinşi şi îngroşarea intimei arterelor interlobulare.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

Diagnosticul poate fi dificil în cazul în care tabloul clinic propriu-zis de PNC este acoperit de manifestările mai zgomotoase determinate de afecţiunea urologică de bază (predispozantă la infecţii): litiază, diverticuli, stenoze, ulceraţii inflamatorii, tulburări urodinamice funcţionale.

Circumstanţele de descoperire a bolii:

- prin supravegherea radiologică periodică a unui subiect purtător al unei uropatii cunoscute (litiază coraliformă, uropatie malformativă, anastomoză ureterală), corijate sau nu, care a avut PNA şi care rămîne infectat cronic sau recidivant;
- cel mai frecvent, în faţa unor semne nespecifice de obstacol sau de infecţie acută sau subacută mai mult sau mai puţin tipice, se descoperă sechela unui trecut infecţios ignorat sau uitat, datînd din copilărie: pusee febrile inexplicabile însoţite sau nu de semne urinare neglijate;
- cu ocazia bilanţului în caz de HTA, proteinurie sau IRC; anamneza evidenţiază episoade îndepărtate şi fugace de piurie sau lombalgii trenante.

Clinic:

- **sindromul infecţios** (cu semne inconstante şi torpide):
  - dureri vagi în flancuri
  - stare subfebrilă
  - transpiraţii nocturne
  - frisoane mici;
- **sindromul de afectare a căilor superioare:**
  - dureri spontane şi la palparea rinichilor
  - puncte ureterale superioare sensibile;
- **sindromul cistitic:**
  - disurie
  - polakiurie
  - nicturie;
- **semne de împrumut** (care pot constitui totalitatea tabloului clinic!):

  a. IRC se exprimă prin atingere tubulo-interstiţială (atît timp cît IRC nu este prea avansată):
  - tulburări precoce de concentrare a urinei: poliurie, nicturie, polidipsie
  - tulburări de acidifiere: acidoză hipercloremică antrenînd hipercalciurie cu osteomalacie la adult şi tulburări de creştere la copil
  - fugă urinară de sodiu (cu risc de deshidratare acută în caz de eroare terapeutică prin aplicare de dietă standard hiposodată);

  b. HTA este inconstantă şi de obicei puţin severă, dar constituie un factor de agravare a leziunilor renale.

Biologic:

- **sindromul urinar:**
  - *proteinurie moderată* (sub 1 g/24h) de tip tubular (cu predominanţa albuminei şi globulinelor cu greutate moleculară joasă – neresorbite la nivel tubular)
  - *sediment:* leucociturie (± cilindri leucocitari) predominînd asupra hematuriei;
- **sindromul disfuncţiei renale:**
  - diminuarea filtrării glomerulare – creşterea ureei şi creatininei plasmatice
  - anomalii tubulare:
    - ◊ reducerea puterii de concentrare a urinei
    - ◊ reducerea puterii acidifierii urinei
    - ◊ pierderi urinare de Na^+.

Imagistic:

- **echografia** oferă date privind:
  - sediul, talia şi forma rinichilor
  - prezenţa dilataţiilor căilor urinare
  - aprecierea raportului corticală/medulară;
- **urografia intravenoasă:**
  - rinichi mici şi asimetrici (asimetrie morfologică şi funcţională!), cu contur boselat (în special în regiunea polilor)
  - dilataţii bazinetale şi caliceale segmentare, cu hipotonia căilor excretorii şi papile atrofiate
  - diminuarea distanţei cortico-papilare corespunzător reducerii grosimii parenchimului renal
  - sclerolipomatoză sinusală.

N.B. a) deformarea retractilă a cavităţilor este mai specifică pentru originea infecţioasă decît atingerea corticală comună tuturor nefritelor infecţioase cronice;

b) aceste modificări se asociază celor sugestive anomaliei anatomice predispozante (vezi mai jos).

Scanned with OKEN Scanner

1.2. Confirmarea diagnosticului

Se face prin examenul urinei, care evidenţiază:

- leucociturie-piurie;
- bacteriurie semnificativă (> 100.000 germeni/ml).

N.B. Între episoadele supurative bacteriuria este frecvent absentă, leucocituria şi VSH rămîn crescute, putînd persista şi hiper-γ-globulinemia.

2. DIAGNOSTICUL ETIOPATOGENIC

2.1. Identificarea agentului bacterian cauzal

Urocultura precizează natura germenului cauzal şi sensibilitatea acestuia la antibiotice. Dificultatea constă în faptul că, în special între acutizări, eliminarea de germeni nu este permanentă.

2.2. Identificarea anomaliei morfologice sau funcţionale predispozante – precizează mecanismul infecţiei şi originea acesteia (focar infecţios de vecinătate sau la distanţă).

2.2.1. PNC ascendentă (obstructivă)

Obstrucţia determină afectarea fluxului urinar, stază retrogradă cu creşterea presiunii în amonte, favorizînd infecţia şi leziunile renale; poate fi situată la orice nivel al tractului urinar.

Leziuni organice:

- calculi (caliceali, bazinetali, ureterali, vezicali);
- tumori (adenom sau neoplasm de prostată);
- ptoză renală cu cudură ureterală consecutivă;
- stenoze postinflamatorii;
- malformaţii congenitale.

Tulburări funcţionale congenitale sau cîştigate:

- reflux vezico-ureteral;
- boala colului vezical;
- sindromul de joncţiune pielo-ureteral.

2.2.2. PNC primitivă (hematogenă, neobstructivă) are un mecanism de producere neclar; ar putea fi o consecinţă a unei infecţii acute vindecată cu formarea de cicatrici retractile şi hidronefroză intrarenală; persistenţa Ag bacteriene după o infecţie acută ar declanşa perturbări imunologice care ar determina progresiunea afecţiunii. Existenţa acestei forme este controversată.

3. DIAGNOSTICUL FORMEI CLINICE

3.1. Forma comună bilaterală

3.2. Forma latentă cu anemie (descoperită de obicei abia cînd se instalează simptomatologia uremică)

3.3. Forma hematurică (hematurie intermitentă, recidivantă)

3.4. Forma bilaterală hipertensivă

3.5. Forma cu IRC globală descoperită tardiv (atunci cînd afirmarea etiologiei IRC este dificilă)

3.6. Forma cu IRC parţială, care îmbracă diferite forme (impunînd diagnostic diferenţial cu tubulopatiile congenitale şi bolile endocrine):

- diabetul nefrogen;
- nefrita care pierde sare;
- nefrita care pierde potasiu.

3.7. Formele asociate altor afecţiuni

- diabet zaharat;
- gută;
- HTA;
- hipokaliemie;
- GNDC;
- sarcină (cu risc pentru făt şi evoluţie severă).

4. DIAGNOSTICUL FUNCŢIONAL

Explorarea funcţională renală stabileşte gradul afectării renale, prezenţa şi stadiul IRC.

5. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

5.1. Sindromul de tub distal

5.2. HTA

5.3. Osteopatia renală

5.4. Nefrocalcinoza şi litiaza renală

5.5. Amiloidoza renală

6. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Se impune în special cînd tabloul clinic este incomplet:

- **forma hipertensivă:**
  - HTA esenţială cu nefroangioscleroză
  - HTA din GNDC etc.
- **forma hematurică** → alte cauze de hematurie:
  - tumori renale sau vezicale
  - TBC renală
  - rinichi polichistic etc.
- **sindromul de tub distal** → cu tubulopatiile ereditare;
- **forma fără leucociturie** → cu NI prin analgezice sau cu sindroamele limfoproliferative;
- **forma cu leucociturie + uroculturi negative** → cu TBC renală.

PROFILAXIE

- tratamentul corect al PNA;
- evitarea expunerilor la frig şi umezeală;
- înlăturarea factorilor favorizanţi ai infecţiei urinare:
  - obstrucţii

Scanned with OKEN Scanner

- abuz de analgezice
- constipaţie;

- igiena corporală riguroasă (în special în regiunea anogenito-perineală);
- tratamentul bacteriuriilor simptomatice din cursul sarcinii;
- tratarea tulburărilor metabolice:
  - echilibrarea diabetului zaharat
  - combaterea hiperuricemiei;
- normalizarea valorilor TA în HTA.

TRATAMENT

OBIECTIVE:

1) suprimarea cauzelor care favorizează infecţia;

2) tratamentul antiinfecţios-antibacterian;

3) corectarea tulburărilor secundare disfuncţiei renale.

N.B. *Tratamentul infecţiei şi corectarea anomaliei urologice constituie două aspecte indisociabile, suprimarea infecţiei şi a cauzei predispozante trebuind efectuate simultan.*

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

- **repaus la pat** în cursul acutizărilor febrile;
- **reducerea eforturilor fizice** în funcţie de starea funcţională renală;
- **asigurarea unei bune diureze** (> 2000 ml/zi) pentru a preveni staza urinară, cu efect de spălare şi de scădere a tonicităţii medularei renale; în caz de IRC cu poliurie, aportul lichidian se va adapta pierderilor;
- **schimbarea pH-lui urinar:**
  - *alcalinizarea* (la pH = 5-6) reduce multiplicarea unor germeni şi favorizează acţiunea sulfamidelor şi antibioticelor de tip penicilinic şi aminoglicozidic; se realizează prin dietă predominant vegetală + administrare per os de bicarbonat sau citrat de sodiu
  - *acidifierea* este necesară în special în cazul E. coli; se realizează prin dietă (predominant carne, peşte, brînză, ouă) + clorură sau mandelat de amoniu, metionină, acid fosforic; reduce multiplicarea E. coli şi favorizează acţiunea altor antibiotice;
- **ajustarea aportului proteic, sodic şi potasic** în funcţie de starea funcţională renală (clearance-ul creatininei) şi eventualele pierderi de sodiu şi potasiu.

2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

- combaterea cauzelor locale de uropatie obstructivă;
- corectări de poziţie a rinichilor;
- îndepărtarea calculilor sau corpilor străini intravezicali;
- reimplantări ureterale;
- plastie anti-reflux vezical;
- plastie de ureter;
- prostatectomie;
- tratamentul cauzelor generale (diabet zaharat, gută) şi combaterea abuzului de analgetice;
- sterilizarea focarelor de infecţie (intestin, colecist etc.).

3. TRATAMENTUL ANTIINFECŢIOS

Indicaţii:

- PNC primară (neobstructivă);
- PNC obstructivă inaccesibilă tratamentului chirurgical;
- PNC ajunsă în stadiul de IRC.

Se fac uroculturi repetate pentru identificarea germenilor şi antibiogramă pentru adaptarea antibioticului; tratamentul antibiotic se face însă şi în caz de uroculturi negative.

Condiţii ideale pentru un tratament eficient:

- antibioticul/chimioterapicul să realizeze o concentraţie suficientă plasmatică, interstiţială şi urinară (drog cu eliminare urinară şi penetrare tisulară renală *în doze bactericide*);
- drogul să fie bine tolerat, lipsit de nefrotoxicitate şi necostisitor; în caz de afectare funcţională renală, dozele se vor adapta corespunzător clearance-ului creatininei;
- cura de atac să aibă o durată suficientă: 4-6 săptămîni (ca şi în PNA);
- cura de atac să fie urmată obligatoriu de o cură de întreţinere:
  - continuă (12 luni, cu 1/2 din doza de atac) sau
  - intermitentă (1 săptămînă/lună, timp de 1 an);
- tratamentul va fi supravegheat ca toleranţă şi eficienţă; se vor face uroculturi de control la 1-2-3-6-12 luni după terminarea curei; în caz de recidivă, se reia cura de atac în funcţie de antibiogramă (vezi tratamentul infecţiilor urinare cronice);
- tratamentul de înlăturare chirurgicală a obstrucţiei din uropatia obstructivă se face obligatoriu sub protecţie de antibiotice.

4. TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

4.1. Tratamentul IRC (vezi IRC) impune adaptarea dozelor de antibiotic în funcţie de nefrotoxicitate şi starea funcţională renală (clearance-ul creatininei); se vor consulta tabelele care indică scăderea dozelor sau/şi modificarea intervalelor dintre doze. Corectarea acidozei se face cînd RA < 15 mEq/l.

4.2. Tratamentul HTA impune prudenţă în restricţia de NaCl, precum şi în administrarea de diuretice, în special în nefrita care pierde sare (din cauza pericolului de agravare a IRC); în ceea ce priveşte restul drogurilor antihipertensive, vezi tratamentul HTA + IRC.

Scanned with OKEN Scanner

D. BACTERIURIA ASIMPTOMATICĂ

În cazul unei bacteriurii asimptomatice (fără febră sau simptome funcționale), dar semnificative (> 100.000 UFC/ml), asociată doar cu leucociturie, conduita va fi, după caz, următoarea:

- **teren expus riscului de pielonefrită** (gravide, diabetici, pacienți cu transplant renal) → eradicarea infecției cu antibiotice (conform uroculturii) 5-7 zile, pentru a preveni dezvoltarea unei infecții înalte severe;
- **purtător de sondă à demeure** → abținere de la tratament (pentru a nu selecta sușe rezistente);
- **vîrstnic fără teren cu risc și examinat în ambulator** → abținere de la tratament;
- **nou-născut/sugar/copil mic** → investigarea prezenței unei eventuale cauze urologice.

Afecțiunea	Agenți patogeni din urocultură	Tratament
cistita acută necomplicată	E. coli S. saprophiticus P. mirabilis K. pneumoniae	3 zile – p.o.: • trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SM) • nitrofurantoin • norfloxacin • ciprofloxacin • ofloxacin
diabet zaharat infecție recentă a tractului urinar simptome datînd de peste 7 zile vîrsta peste 65 de ani sarcină		7 zile – p.o.: • TMP-SM • nitrofurantoin • norfloxacin • ciprofloxacin • ofloxacin 7 zile – p.o.: • amoxicilină • nitrofurantoin • cefalosporine • TMP-SM
PNA necomplicată la femei	E. coli P. mirabilis K. pneumoniae S. saprophiticus	10-14 zile – p.o.: • TMP-SM • nitrofurantoin • norfloxacin • ciprofloxacin • ofloxacin
Simptome moderate-severe (febră, greață, vărsături, hemoculturi pozitive)	E. coli P. mirabilis K. pneumoniae	14 zile – parent.: • TMP-SM • ceftriaxonă • ciprofloxacin • ofloxacin/gentamicină (± ampicilină) pînă se remite febra, apoi p.o.: – amoxicilină – o cefalosporină – sau TMP-SM
Infecții complicate ale tractului urinar, fără febră, greață sau vărsături și hemoculturi negative	E. coli P. mirabilis K. pneumoniae Pseudomonas Serratia Enterococcus Staphilococcus	10-14 zile – p.o.: • norfloxacin • ciprofloxacin • ofloxacin • enoxacin
Infecții complicate ale tractului urinar, cu greață sau vărsături	E. coli P. mirabilis K. pneumoniae Pseudomonas Serratia Enterococcus Staphilococcus	14-21 de zile – parent.: • ampicilină + gentamicină, ciprofloxacin sau ofloxacin • ceftriaxonă și aztreonam • ticarcilină-clavulanat/ imipenem-cilastatin pînă se remite febra, apoi p.o.: – TMP-SM – norfloxacin – ciprofloxacin – ofloxacin – lomefloxacin/enoxacin

Tabelul 46.1

Scheme de tratament în infecțiile bacteriene ale tractului urinar (după P. George John, 1998)

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic	Tratament oral	Dozaj
Cistita	TMP-SM	160-800 mg/24h
	Trimetoprim	100 mg/24h
	Norfloxacin	400 mg/24h
	Ciprofloxacin	250 mg/24h
	Ofloxacin	200 mg/24h
	Lomefloxacin	400 mg/24h
	Enoxacin	400 mg/24h
	Nitrofurantoin macrocristalin	100 mg/6h
	Amoxicilină	250 mg/24h
	Cefpodoxime proxetil	100 mg/24h
Pielonefrita și infecțiile complicate ale tractului urinar	TMP-SM	160-800 mg/24h
	Norfloxacin	400 mg/24h
	Ciprofloxacin	500 mg/24h
	Ofloxacin	200-300 mg/24h
	Lomefloxacin	400 mg/24h
	Enoxacin	400 mg/24h
	Amoxicilină	500 mg/24h
	Cefpodoxime proxetil	200 mg/24h
	Trat. parenteral	
	TMP-SM	160-800 mg/24h
	Ciprofloxacin	200-400 mg/24h
	Ofloxacin	200-400 mg/24h
	Gentamicin	1 mg/kgc/8h
	Ceftriaxone	1-2 g/24h
	Ampicilină	1 g/6h
	Imipenem-cilastatin	250-500 mg/6-8h
	Ticarcilină-clavulanat	3,2 g/8h
	Aztreonam	1 g/8-12h

Tabelul 46.2

Medicamente și doze recomandate în tratamentul infecțiilor tractului urinar (după P. George John, 1998)

Tratamentul enumerat se aplică înainte de a cunoaște agentul etiologic și poate fi modificat atunci cînd acesta a fost identificat (ținînd cont și de evoluția clinică).

Fluorochinolonele nu trebuie folosite la gravide. TMP-SM, deși nu este recomandat la gravide, continuă să fie larg folosit. Gentamicina trebuie folosită cu precauție la gravide din cauza toxicității asupra nervului optic. Este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu funcție renală afectată.

Scanned with OKEN Scanner

47. INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ

DEFINIŢIE: sindrom clinico-umoral consecutiv declinului acut al funcţiei renale instalat în timp scurt (ore, zile), cu evoluţie foarte gravă, frecvent letală, dar cu potenţial de reversibilitate totală ("se vindecă sau moare").

N.B. a) definiţia presupune un rinichi indemn, funcţional perfect normal anterior episodului;

b) oligoanuria brusc instalată este extrem de sugestivă, dar nu reprezintă o condiţie obligatorie (precum retenţia azotată), existînd şi IRA cu diureză păstrată!

IMPORTANŢA: rezultă din impactul sistemic negativ major şi din prevalenţa ridicată (în general subestimată):

– 5% din internările medicale şi chirurgicale (Hou, 1983);

≈ 140 de cazuri/1.000.000 de locuitori anual (Feest, 1993);

≈ 500 de cazuri/an în judeţele Moldovei;

≈ 42.000 de decese/an în SUA.

RAPEL ETIOPATOGENIC

1. CLASIFICAREA CAUZELOR

1.1. Cauzele prerenale (disfuncţie renală consecutivă unei perfuzii insuficiente)

1.1.1. Depleţia volemică absolută
- hemoragii exteriorizate;
- pierderi digestive (vărsături, diaree, drenaj excesiv);
- pierderi renale (exces de diuretice);
- pierderi cutanate (transpiraţii excesive, arsuri).

1.1.2. Depleţia volemică relativă (sechestraţie circulatorie cu scăderea volumului circulant efectiv)
- debit cardiac redus (şoc cardiogen);
- vasodilataţie periferică sistemică (şoc, colaps, supradozaj de antihipertensive);
- vasoconstricţie renală.

1.2. Cauzele renale

1.2.1. Necroza tubulară acută
- ischemică (prin scăderea perfuziei renale = stadiul avansat al mecanismelor prerenale);
- toxică:
  - toxice exogene: intoxicaţie cu mercur, supradozaj de aminoglicozide, agenţi radioopaci iodaţi, medicaţie antitumorală
  - toxice endogene (ex. rabdomioliza).

1.2.2. Glomerulonefritele şi vasculitele

1.2.3. Nefrita interstiţială acută

1.2.4. Patologia vasculară
- necroza corticală acută;
- obstrucţia vaselor mari (aortă, artere renale);
- obstrucţia vaselor mici (HTA malignă, sclerodermie).

1.2.5. Patologia hematologică
- mielomul multiplu;
- sindromul hemolitic uremic;
- purpura trombotică trombocitopenică.

1.3. Cauzele postrenale

1.3.1. Obstrucţiile caliceal-tubulare
- urice: gută, mielom multiplu, hemopatii maligne post-citostatice;
- sulfamidice.

1.3.2. Obstrucţiile ureterale
- calculi, cheaguri de sînge;
- necroză papilară;
- compresiuni extrinsece: tumori, hematom retroperitoneal, fibroză retroperitoneală (boala Ormond);
- ligatură ureterală (accidental, în chirurgia ginecologică);
- edem postpielografie retrogradă (ascendentă).

1.3.3. Obstrucţiile căilor urinare inferioare
- stricturi uretrale;
- tumori prostatice (adenom, carcinom);
- tulburări de dinamică vezicală (neurologice);
- valve uretrale.

Scanned with OKEN Scanner

N.B. Cele mai frecvente cauze sunt necroza tubulară acută post-ischemică sau post-toxică şi cele prerenale. Incidenţa principalelor categorii este redată în *Tabelul 47.1*:

Necroza tubulară acută	45%	79%
IRA funcţională	21%	
Acutizarea IRC	13%	
IRA obstructivă (postrenală)		10%
Glomerulonefrite, vasculite		4%
Nefrita interstiţială acută		2%
Cauze vasculare (în special ateroembolică)		2%

Tabelul 47.1
Etiologia IRA (Llano, 1996, *Studiu prospectiv, multicentric, comunitar*, 748 de cazuri)

2. MECANISMELE PATOGENICE

Suspendarea capacităţii excretorii s-ar putea produce prin trei *mecanisme de bază*:

1) reducerea (pînă la dispariţie) a filtratului glomerular;
2) reabsorbţia tubulară completă a urinei primitive (ultrafiltratului);
3) obstrucţia tubilor uriniferi.

Aceste mecanisme complexe, incomplet elucidate, sunt adesea intricate, în funcţie de contextul etiologic; de exemplu în necroza tubulară acută (50% din totalitatea IRA şi totodată "prototipul" acesteia) sunt prezente următoarele mecanisme:

2.1. Afectarea hemodinamicii glomerulare

prin vasoconstricţia arteriolei aferente şi/sau reducerea coeficientului de ultrafiltrare; are la bază:

- mecanisme primare:
  - afectarea microcirculaţiei
  - dezechilibrul între agenţii vasoconstrictori (angiotensină II, endoteline, leucotriene, adrenalină, noradrenalină, tromboxan A2, PGF_{2a}) şi cei vasodilatatori (acetilcolină, ANF, bradikinină, dopamină, NO, PAF)
  - pierderea autoreglării renale (în prezenţa unei sensibilităţi crescute a sfincterului capilar la catecolamine);
- mecanisme secundare:
  - activarea în permanenţă a feedback-ului tubulo-glomerular
  - redistribuirea fluxului sanguin renal din corticală spre medulară prin jocul hormonilor vasoactivi, asigurînd perfuzia nefronilor cu mare capacitate de resorbţie.

2.2. Obstrucţia lumenului tubular prin descuamarea celulelor necrozate şi eliberarea de proteine epiteliale, precipitarea intratubulară a proteinelor şi edem celular.

2.3. Retroresorbţia tubulară excesivă a ultrafiltratului prin:

- necroză tubulară care afectează viabilitatea celulelor tubulare şi membrana bazală tubulară (MBT), producînd hiperpermeabilitate transcelulară şi retrodifuziune transtubulară;
- pierderea caracterului de joncţiune strînsă intercelulară, producînd retrodifuziune paratubulară.

La nivel celular renal se produc (Ratcliffe, 1998):

- ❖ depleţia ATP;
- ❖ edem celular;
- ❖ scăderea pH-ului intracelular;
- ❖ influx de Ca^{2+} intracelular şi intramitocondrial;
- ❖ activarea fosfolipazei, cu producere de mediatori ai inflamaţiei;
- ❖ hiperproducţie de radicali oxigenaţi liberi (ROL);
- ❖ distrugerea citoscheletului şi structurii organitelor celulare.

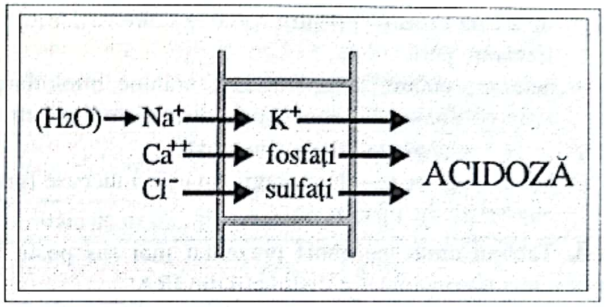


Figura 47.1
Deplasarea electroliţilor în procesul de transmineralizare

Se produce astfel o suferinţă celulară generalizată dublă:

- *primitivă* (prin acţiunea directă a cauzei: toxice, sepsis etc.);
- *secundară* (suspendării funcţiei renale).

3. CONSECINŢE FIZIOPATOLOGICE

Indiferent de mecanism, consecinţa finală va fi oprirea formării urinei (oligoanurie) şi tulburarea homeostaziei cu alterarea echilibrului hidro-electrolitic şi acido-bazic şi creşterea concentraţiei plasmatice a cataboliţilor (în special azotaţi).

Netratată, această suferinţă va genera în final o ***disfuncţie organică multisistemică (MSOF)***.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

Este dificilă în special în faza iniţială (cînd în prim-plan sunt semnele afecţiunii cauzale) şi în formele cu diureză păstrată (≈ 25% din cazuri), dar cu concentraţie urinară redusă.

1.1. Prezumţia clinică

Diagnosticul de IRA poate fi evocat în caz de:

- **oligoanurie brutal instalată** (*scăderea debitului urinar orar*);
- **context etiologic** sugestiv:
  - colaps sau stare prelungită de şoc
  - intoxicaţie acută cu substanţe nefrotoxice
  - supradozaj de aminoglicozide

Scanned with OKEN Scanner

- avort toxico-septic
- explorare angiografică iodată;

- **manifestări clinice** (separat-nespecifice, dar asociat-sugestive fiziopatologic):
  - generale: astenie, inapetenţă, hipotermie
  - digestive: greaţă, vărsături, sughiţ (mai rar sindroame dureroase pseudo-chirurgicale, hemoragii digestive)
  - respiratorii: polipnee (prin acidoză, mai rar prin EPA sau bronhopneumonie)
  - cardio-vasculare: tahicardie + creşteri ale TA (supraîncărcare volemică pentru forţarea diurezei), aritmii, frecătură pericardică
  - neuromusculare: acroparestezii, crampe musculare, stare confuzională, comă (prin alterări hidroelectrolitice ± supradozaj medicamentos)
  - hematologice: mici hemoragii cutaneo-mucoase (prin alterări ale hemostazei).

N.B. Tabloul clinic polimorf prezentat mai sus poate fi uşor integrat principalelor disfuncţii din IRA:

a) perturbarea echilibrului hidric, cu retenţie hidrosalină → hiperhidratare intracelulară (greaţă, vărsături, tulburări de conştienţă) sau extracelulară (edeme, HTA, edem pulmonar);

b) retenţia toxinelor uremice → sindrom hemoragipar, intoleranţă digestivă, manifestări neuromusculare, edem pulmonar;

c) perturbarea echilibrului hidro-electrolitic şi acido-bazic → astenie, respiraţie Küssmaul, aritmii, cardiomiopatie.

1.2. Confirmarea paraclinică (biologică)

- **retenţie azotată:**
  - ◊ *ureea plasmatică* creşte (N < 8,9 mmol/l, < 25 mg/dl); valorile ureei depind de producţie (catabolismul proteic endogen şi exogen), spaţiul de difuziune (apa totală normală = 60% din greutatea corporală) şi excreţie (dependentă de FG); valorile ureei pot creşte zilnic cu 4-8 mmol/l (30-60 mg/dl) sau chiar mai mult (în traumatisme cu distrucţii tisulare masive, stări septice severe)
  - ◊ *creatinina plasmatică* (N = 62-132 mmol/l = 0,7-1,5 mg/dl) creşte proporţional cu gradul deteriorării renale şi scăderea FG; creşterea zilnică a creatininemiei este paralelă cu cea a ureei plasmatice, raportul plasmatic uree/creatinină = 33-40
  - ◊ *acidul uric* creşte paralel cu alterarea renală (N = 250-350 mmol/l = 4,2-5,8 mg/dl);
- **tulburări electrolitice plasmatice:**
  - ◊ *hiperkaliemia* (N = 4,5-5,5 mEq/l) este tulburarea cea mai gravă, prezentînd risc miocardic vital cînd atinge 6,5 mEq/l, de aceea monitorizarea ECG şi biochimică este obligatorie; severitatea hiperkaliemiei depinde de:
    - volumul diurezei reziduale
    - intensitatea catabolismului protidic
    - gradul acidozei metabolice
    - hipocalcemie
    - aportul exogen
  - ◊ *hiponatremia* (N = 138-142 mEq/l) este obişnuită, dar nu obligatorie; este legată de starea de hidratare a pacientului; poate determina stare confuzională, convulsii
  - ◊ *hipocalcemia* (N = 2,40-2,45 mmol/l = 5 mEq/l); valorile sub 2,35 mmol/l sunt frecvente, dar asocierea cu acidoza şi hipermagneziemia explică incidenţa rară a crizelor de tetanie
  - ◊ *hiperfosfatemia* (N = 1-1,2 mmol/l = 3-3,7 mg/dl) este obişnuită (> 1,5 mmol/l, > 4,6 mg/dl) şi se datorează atît scăderii FG, cît şi transmineralizării;
- **tulburări acido-bazice:**
  - ◊ *acidoza metabolică* este consecinţa ieşirii anionilor ficşi din celulă (sulfaţi, fosfaţi) şi a suprimării secreţiei de amoniu şi a schimburilor H^+/Na^+ la nivelul tubilor distali; poate fi acompaniată de:
    (a) gaură anionică normală în cazurile în care scăderea bicarbonaţilor este compensată de creşterea clorului
    (b) gaură anionică crescută în cazurile în care scăderea bicarbonaţilor este însoţită de o acumulare de anioni nedozabili (fosfaţi, sulfaţi) sau de o producţie crescută (în cazuri particulare ca: acidoza lactică, cetoacidoza diabetică sau intoxicaţia cu etilenglicol);

$$\text{GAURA ANIONICĂ} = (Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-) < 15 \text{ mEq/l}$$

- **dezechilibre hidrice:**
  - ◊ *hiperhidratarea intracelulară* (exces de apă endo- sau exogenă), cu apariţia de tulburări de conştienţă şi vărsături (creşte VEM)
  - ◊ *hiperhidratarea extracelulară* este exclusiv iatrogenă (forţarea diurezei, aport excesiv de sare) cu risc de HTA, edem cerebral, EPA.

2. DIAGNOSTICUL ETIOPATOGENIC

Afirmarea caracterului organic sau funcţional al IRA este deosebit de importantă. Monitorizarea diurezei în stadiul iniţial oferă relaţii importante: creşterea debitului orar sub tratament evocă o IRA funcţională, în timp ce reducerea acestuia indică afectare organică (lezională sau mecanică).

2.1. IRA funcţională

- rinichi indemn anterior;
- context etiologic sugestiv de hipovolemie globală (pierderi de lichide) sau circulantă (normovolemie globală):
  1. depleţie reală a volumului extracelular (VEC):
     - pierderi digestive: vărsături, diaree, drenaj gastric sau intestinal
     - pierderi renale: exces de diuretice (osmotice, saluretice)
     - pierderi respiratorii sau/şi cutanate: transpiraţii, arsuri, perspiraţii
     - hemoragii exteriorizate
  2. depleţie relativă a VEC:
     - sechestraţie în "al 3-lea sector": arsuri, zdrobiri tisulare, pancreatite, ascită, ocluzie intestinală

Scanned with OKEN Scanner

- hemoragii neexteriorizate

3. hipotensiune arterială:
   - stări de colaps, şoc
   - supradozaj de medicamente antihipertensive
4. stări edematoase:
   - insuficienţă cardiacă congestivă
   - ciroză hepatică decompensată vascular
   - sindrom hepato-renal
5. hipoperfuzie renală selectivă:
   - exces de inhibitori ECA în caz de stenoză bilaterală a arterelor renale
   - exces de AINS pe fond de hipovolemie şi hipoperfuzie renală;

- clinic – indicii de deshidratare extracelulară:
  - subiectiv: sete, astenie, stare de rău ortostatic;
  - obiectiv:
    - reducerea recentă a greutăţii corporale
    - reducerea temperaturii cutanate
    - hipotensiune, reducerea valorilor TA faţă de cele cunoscute anterior sau pseudonormalizarea TA
    - jugulare plate, colaps al venelor periferice
    - modificări posturale patologice ale TA (reducere cu > 10 mm Hg) şi ale pulsului (creşteri cu peste 10 bătăi/minut)
    - reducerea turgorului cutanat, cu pliu persistent pretoracic
    - mucoase uscate
    - reducerea presiunii intraoculare
    - oligurie cu urine concentrate;

  N.B. IRA prerenală poate surveni şi în unele situaţii în care volumul extracelular este crescut (insuficienţă cardiacă, sindrom nefrotic, ciroză), dar volumul circulator efectiv este redus.

- biologic – elemente utile pentru diagnosticul diferenţial sunt indicii urinari (*Tabelul 47.2*) şi sedimentul urinar (*Tabelul 47.3*):

Indicele urinar	IRA prerenală	IRA oligurică parenchimatoasă
Na^+ urinar (mEq/l)	< 20	> 40
U/C plasmatică	40-60 (> 20)	< 20
Densitate urinară	> 1016	hipostenurie, izostenurie
Osmolaritate urinară (mOsm/l)	> 500	< 350
Osmolaritate u/p	> 1,5	< 1,1
Uree u/p	> 8	< 3
Creatinină u/p	> 40	< 20
Fracţia de excreţie a Na^+	< 1	> 2
Modul de creştere a creatininei zilnic	cu fluctuaţii datorate variaţiilor în perfuzia renală	> 0,3-0,5 mg/dl/zi (26-44 mmol/l/zi), tipic în NTA

Tabelul 47.2
Indicii diagnostici urinari în IRA

Sediment urinar	Diagnostic etiopatogenic
sărac, fără celule, uneori cilindri hialini	IRA prerenală
bogat, cilindri granuloşi, celulari (eritrocitari şi/sau leucocitari), celule tubulare, detritusuri celulare	NTA
bogat, predomină eritrocitele deformate şi cilindri eritrocitari, proteinurie prezentă	glomerulonefrite, vasculite, HTA malignă
eozinofilurie, leucociturie sterilă	nefrite interstiţiale, vasculite
mioglobinurie	rabdomioliză
hemoglobinurie	hemoliză intravasculară severă
cristale de oxalaţi şi hipuraţi	etilen-glicol

Tabelul 47.3
Sedimentul urinar în diagnosticul etiopatogenic al IRA

2.2. IRA de cauză postrenală

Va fi suspicionată în cazul oricărei uremii acute cu anurie completă şi brutală precedată de hematurie macroscopică sau/şi dureri lombare de tip colică nefretică; asocierea tulburărilor de micţiune şi alternanţa poliurie/oligoanurie sunt de asemenea sugestive.

Echografia renală relevă dilatarea arborelui pielo-caliceal, constituind investigaţia-screening de elecţie. Pot fi utile de asemenea: radiografia renală simplă (în cazul litiazei), computer-tomografia, cistoscopia cu ureterografie retrogradă, nefrostomia cu ureterografie anterogradă.

2.3. IRA de cauză renală (parenchimatoasă)

Constituie în mare parte un diagnostic de excludere (trebuie eliminate mai întîi cauzele pre- şi postrenale), reprezentînd cca 64,5% din cauzele IRA, faţă de 24% cauze prerenale şi 11,5% cauze postrenale (după Llano, 1996).

Cauza cea mai frecventă este necroza tubulo-interstiţială acută (NTA) rezultată din acţiunea combinată (în proporţie variabilă) a componentelor toxică şi ischemică.

2.3.1. NTA ischemică rezultă din hipoperfuzia renală prelungită (depăşirea stadiului funcţional al cauzelor prerenale). Diferenţa dintre entitatea funcţională şi cea organică este dată de răspunsul la tratamentul de corecţie volemică şi hemodinamică; revenirea la linia de bază în 24-72h este caracteristică IRA funcţionale. Cele mai frecvente cauze de NTA ischemică sunt:

- complicaţiile chirurgicale (în primul rînd chirurgia cardiovasculară);
- traumatismele;
- pancreatita acută;
- postpartum;
- hemoragiile masive.

2.3.2. NTA toxică este consecutivă acţiunii directe a u-

Scanned with OKEN Scanner

nui agent nefrotoxic (eventual pe fond ischemic favorizant):
- antibiotice (aminoglicozidele în special, dar și cefalosporinele, amfotericina B);
- substanțe de contrast iodate;
- citostatice, ciclosporină, interferon;
- etilen-glicol;
- solvenți organici;
- anestezice;
- toxice endogene: hemoglobinurie, mioglobinurie (care produc și ischemie!).

2.3.3. Glomerulonefrite și vasculite (5% din cazuri)
- GNA postinfecțioasă (poststreptococică, endocardită infecțioasă, nefrită de șunt);
- GN rapid progresivă (inclusiv sdr. Goodpasture);
- GN din LES, mai rar alte conectivite;
- vasculitele necrozante microangiopatice;
- nefropatia gravidică.

Diagnostic:
- **sediment urinar bogat**, caracteristic (cilindrurie, hematii deformate) + **proteinurie importantă** (> 1 g/zi) mai marcată decît în NTA;
- **puncția biopsie renală** este obligatorie, cu caracter de urgență (rol diagnostic și prognostic): *proliferare celulară* importantă (celule inflamatorii de fază acută), adesea cu *leziuni de tip crescent* (care pot depăși 50% din glomeruli) ± *necroză fibrinoidă la nivelul vaselor mici*;
- **investigații imunologice:**
  - ◊ specifice:
    - Ac anti-ADN dublu-catenar și Ac anti-Sm → LES
    - Ac ANCA → vasculite
    - Ac anti-MBG → sdr. Goodpasture
    - ASLO → GNAD poststreptococică
    - factor C_3 nefritic → GN mesangiocapilară tip II
  - ◊ nespecifice:
    - C_3, CH_{50}, C_4
    - crioglobuline, criofibrinogen
    - PCR
    - imunoelectroforeză.

N.B. IRA poate surveni în cursul unui sindrom nefrotic și datorită unor cauze legate de procesul etiopatogenic inițial.

2.3.4. Nefrita interstițială acută (NIA) – determină IRA doar în 2% din cazuri (Cameron, 1988), leziunii histologice primare (edem și infiltrat interstițial inflamator) putîndu-i-se asocia leziuni tubulare secundare imunoalergice, infecțioase etc. Drogurile care ar putea produce NIA prin mecanism imunoalergic sunt: antibiotice (peniciline, cefalosporine, rifampicină, chinolone), diuretice, inhibitori ECA, AINS, metil-DOPA, fibrați, substanțe iodate, anticonvulsivante.

Particularitățile NIA imunoalergice:
(Droz & Kleinknecht, 1998)
1) declinul funcției renale mai puțin sever și mai puțin brutal decît în NTA:
   - proteinurie moderată (< 1 g/zi)
   - leucociturie sterilă, eozinofilurie, hematurie
   - excreția funcțională a Na^+ > 1%;
2) fenomene clinice asociate (febră, artralgii, rash, urticarie);
3) PBR caracteristică: leziuni interstițiale inflamatorii (edem + infiltrat celular) ± leziuni tubulare degenerative;
4) scintigrafia cu Ga^{67}: fixare renală intensă a radionuclidului (sensibilitate mare, dar specificitate modestă).

2.3.5. Angiopatiile (5% din cazuri)
a. macroangiopatii:
   - stenoza sau tromboza vaselor renale
   - embolii (colesterolice sau trombotice)
   - disecții
   - aortită Takayashu
   - iatrogene;

b. microangiopatii:
   - CID
   - sindrom hemolitic uremic
   - purpura trombocitopenică trombotică
   - HTA malignă.

2.3.6. Boala ateroembolică renală (Scoble, 1998)
- factori predispozanți:
  - procedura angiografică
  - anticoagulante
  - chirurgie cardiovasculară
  - vîrstnici, factori de risc ai aterosclerozei;
- caracteristici clinice:
  - gangrenă distală
  - mialgii
  - livedo reticularis
  - emboli retinieni
  - atacuri ischemice tranzitorii
  - ischemie mezenterică
  - HTA aterosclerotică;
- caracteristici biologice:
  - hipocomplementemie
  - eozinofilie
  - sediment urinar nefritic;
- prognostic variabil: dializă acută/cronică, deces.

3. DIAGNOSTICUL STADIAL

Forma tipică oligo-anurică evoluează în 5 stadii:

3.1. Faza de agresiune renală (de durată variabilă):
a) acută și brutală (ex.: șocul hemoragic);
b) lentă și prelungită (la aminoglicozide).

Tabloul clinic este dominat de simptomele agresiunii declanșatoare: stare septică, icter hemolitic, traumatisme, hemoragii.

3.2. Faza de oligoanurie inițială (următoarele 24-72h), în care se produc:
- creșterea progresivă a volumului extracelular (edeme, dispnee de efort, creștere în greutate) agravat de manevrele iatrogene intempestive (ingestă sau perfuzii exce-

Scanned with OKEN Scanner

sive) pentru forţarea diurezei;
- retenţie azotată progresivă (iniţial rapid, creşterea ureei putînd atinge 50-100 mg/dl/zi, apoi mai lent – 20-30 mg/dl/zi – pînă la cifre mari, de 500-1200 mg/dl), generînd acuze generale, digestive, manifestări hemoragice.

Atenţie! instalarea oligo-anuriei poate trece neobservată şi de aceea este obligatorie monitorizarea în situaţiile care se pot complica cu IRA (sepsis, intervenţii chirurgicale etc.):
- o clinică (greutate corporală, TA, PVC) şi
- o biologică: uree şi creatinină (zilnic).

3.3. Faza de oligoanurie constituită (durează 7-21 zile), prezentînd toate semnele uremiei acute.

3.4. Faza de reluare progresivă a diurezei, ajungînd în cîteva zile la poliurie (durează 8-10 zile); densitatea urinei este iniţial redusă; eliminarea ureei urinare creşte progresiv; pierderile urinare masive de apă, Na^+ şi K^+, ca şi intrarea electroliţilor în celulă pot genera tulburări hidro-electrolitice.

3.5. Faza de recuperare a funcţiei renale durează 3-12 luni în cazurile cu evoluţie favorabilă iar, la vîrstnici, pînă la 1-2 ani; se reface mai întîi filtrarea glomerulară şi apoi puterea de concentrare.

4. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

4.1. Complicaţiile declanşate de acţiunea extrarenală a agresiunii cauzale (ex.: stările de şoc prelungite pot produce leziuni grave viscerale prin hipoperfuzia prelungită).

4.2. Complicaţiile uremiei acute (survenite ca urmare a diagnosticării tardive sau a terapiei inadecvate):

4.2.1. Complicaţiile infecţioase (prima cauză de mortalitate în IRA = 30-70%); sunt favorizate de starea imunodeficitară a uremicului:
- pneumonii, bronhopneumonii (favorizate de intubaţie/ventilaţie mecanică);
- infecţii urinare (favorizate de sondajele vezicale);
- flebite (favorizate de tratamentul perfuzabil);
- infecţii ale cateterelor centrale (de dializă, nutriţie sau monitorizare hemodinamică);
- septicemii bacteriene sau micotice.

4.2.2. Complicaţiile cardio-vasculare
- EPA (consecutiv forţării diurezei prin hiperhidratare, mai rar prin disfuncţie miocardică);
- aritmii (prin diselectrolitemie);
- angor sau IMA (expresie a unei cardiopatii ischemice ignorate).

4.2.3. Complicaţiile hemoragice (prin anomalii ale hemostazei) – în special HDS.

4.2.4. Hiperkaliemia cu manifestări ECG (T amplu, QT scurt, tulburări de conducere intraatriale, atrioventriculare, intraventriculare), la valori peste 6,5 mEq/l apărînd risc de stop cardiac!

4.2.5. Denutriţia azotată (consecutivă hipercatabolismului în absenţa compensării şi a intoleranţei digestive).

4.2.6. Complicaţiile iatrogene
- complicaţiile statului prelungit la pat:
  - escare
  - hipoventilaţie cu pneumonie de hipostază
  - tromboflebite;
- complicaţiile "de stres" sau/şi prin nutriţie artificială:
  - ulcere digestive
  - esofagite peptice
  - pancreatită acută edematoasă;
- complicaţiile manevrelor de îngrijire:
  - pneumotorax (la montarea cateterului pe vena subclaviculară)
  - embolii pulmonare
  - flebite sau septicemii de cateter
  - suprainfecţii intraspitaliceşti cu germeni rezistenţi
  - alergii şi intoleranţe medicamentoase;
- complicaţiile dializei:
  - dializă insuficientă (program insuficient sau abord vascular nesatisfăcător)
  - hemoragii (la heparină)
  - sindrom de dezechilibru post-dialitic
  - embolie gazoasă.

5. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Se face practic cu insuficienţa renală cronică (*Tabelul 47.5*) acutizată datorită unui factor intercurent sau prin acutizarea cauzei primare.

6. APRECIEREA SEVERITĂŢII ŞI ŞANSEI

IRA reprezintă o afecţiune severă, mortalitatea în cazul pacienţilor care necesită terapie de supleere renală fiind de cca 40% (Turner, 1990). Totuşi, nu toţi pacienţii prezintă acelaşi risc, de aceea este necesară utilizarea unor scoruri predictive care au la bază cuantificarea insuficienţei şi a altor organe, non-renale. Dintre acestea, insuficienţa respiratorie şi necesitatea instituirii ventilaţiei asistate ar constitui cel mai important element de prognostic negativ (triplarea mortalităţii – Barton, 1993). Unul dintre scorurile cele mai fidele, utilizabil chiar şi în unităţile cu dotare mai puţin performantă, este cel utilizat de Knaus, 1985:

Nr. de aparate/ organe insuficiente	Mortalitatea (%) în funcţie de nr. de zile de insuficienţă organică						
	1	2	3	4	5	6	7
1	22	31	34	35	40	42	41
2	52	67	66	62	56	64	68
3	80	95	93	96	100	100	100

Tabelul 47.4
Scorul Knaus

Scanned with OKEN Scanner

	IRA	IRC	Comentariu
Istoric	valori anterioare normale ale ureei şi creatininei	diagnostic anterior de nefropatie sau nicturie/HTA/prurit/anemie în antecedente	datele nu sunt întotdeauna disponibile, specificitate redusă
Ex. clinic	cu excepţia manifestărilor hemoragipare, modificările tegumentare din IRC sunt absente	modificări tegumentare prezente, HTA	valoare discriminatorie redusă
Anemia (în absenţa unui context hemoragic sau hemolitic major)	prevalenţa şi gradul anemiei sunt mai reduse	anemia este raportată şi în antecedente	cu excepţia unor situaţii clinice particulare (rinichiul polichistic), valoarea discriminatorie este bună
Modificările radiologice caracteristice bolii osoase	absente	prezente	valoarea discriminatorie este mare, dar în practică necesită timp şi un radiolog experimentat
Dimensiunile renale apreciate ultrasonografic (rar radioizotopic sau CT)	normale	reduse (exceptînd rinichiul polichistic şi hidronefroza)	excelentă valoare discriminatorie, uşor de realizat (chiar şi în triaj) – cea mai utilă metodă
Consecinţele prezenţei HTA de lungă durată: HVS + modificări ale FO	absente, cu excepţia prezenţei unei HTA concomitente (fără legătură cauzală cu IRA)	prezente la 90% dintre pacienţi	echocardiografia este recomandabil a fi făcută rapid, ea furnizînd şi informaţii suplimentare utile: funcţia sistolică, prezenţa pericarditei

Tabelul 47.5
Diagnosticul diferenţial între IRA şi IRC

Definiţia insuficienţei de organ/aparat (Knaus, 1985)

1. **Cardiovascular** (prezenţa a mn. 1 element timp de 24h):
   - frecvenţă cardiacă < 54/min;
   - TA medie < 49 mm Hg;
   - tahicardie/fibrilaţie ventriculară;
   - pH < 7,24 cu $PaCO_2$ < 49 mm Hg.
2. **Respirator** (prezenţa a mn. 1 element timp de 24h):
   - frecvenţa respiratorie < 5/min sau > 49/min;
   - $PaCO_2$ > 50 mm Hg;
   - $AaCO_2$ > 350 mm Hg;
   - dependent de ventilator şi în a 4-a zi de insuficienţă respiratorie.
3. **Renal** (prezenţa a mn. 1 element timp de 24h):
   - diureză < 479 ml/zi sau 159 ml/8h;
   - uree > 100 mg/dl;
   - creatinină > 3,5 mg/dl.
4. **Hematologic** (prezenţa a mn. 1 element timp de 24h):
   - GA < 1000/mm³;
   - Tr < 20.000/mm³;
   - Ht < 20%.
5. **Neurologic** – scor Glasgow < 6, oricînd timp de 24h.

TRATAMENT

OBIECTIVE:

1) înlăturarea cauzei declanşatoare;
2) terapia deficitului funcţional propriu-zis (după cum se apreciază şansa):
   – conservator
   – substitutiv (epurare extrarenală).

1. TRATAMENTUL STADIULUI PRECOCE
(în perioada imediat următoare agresiunii renale)

1.1. Tratamentul etiologic

Înlăturarea factorilor declanşatori depinde de posibilitatea de a depista şi aborda cauza:

1.1.1. IRA de cauză hemodinamică

Corecţia rapidă a hipotensiunii arteriale sau/şi a hipovolemiei se face prin repleţie fluidă sub controlul PVC, reechilibrarea hemodinamică fiind unul dintre mijloacele de bază în încercarea de recuperare a diurezei.

Scanned with OKEN Scanner

1.1.2. IRA de cauză glomerulară sau vasculară

- tratament specific în caz de sindrom nefritic acut, GNRP, vasculită sau colagenoză;
- tratament antihipertensiv în caz de HTA malignă, administrat parenteral (nitroprusiat, labetalol, diazoxid), asociind per os dihidropiridine sau minoxidil; cu cît tratamentul este mai eficient, cu atît recuperarea renală este mai promptă;
- dezobstrucţie vasculară a arterei renale (APTL sau chirurgical) în caz de ocluzie prin tromb sau embol, cît mai precoce şi asociată cu heparinoterapie;
- tratament anticoagulant şi etiologic în caz de CID;
- tratamentul stării septice (evitînd medicaţia nefrotoxică), inclusiv drenajul eventualelor colecţii purulente.

1.1.3. IRA de cauză interstiţială (alergică) – suprimarea administrării drogului identificat drept agent etiologic; în cazuri severe, se recomandă PREDNISON 1 mg/kgc/zi × 2 săptămîni, în special în caz de manifestări sistemice (extrarenale) asociate.

1.1.4. IRA de cauză tubulo-interstiţială (toxică) – eliminarea/neutralizarea toxicului exogen.

1.1.5. IRA de cauză postrenală – terapie urologică de dezobstrucţie a căilor urinare:

- asigurarea, în primul timp, a drenajului urinar prin instalarea unui cateter Foley sau drenaj renal percutan (prin nefrostomie);
- îndepărtarea cauzei (rezecţie endoscopică, ablaţia tumorii etc.) în al doilea timp.

1.2. Încercarea de recuperare a diurezei

Există 3 categorii de mijloace (respectiv 3 etape):

1.2.1. Repleţia fluidică (expansiunea volemică)

- dacă PVC < 2 cm H_2O, volemia este insuficientă şi se recomandă umplere vasculară rapidă (acces venos prin cateter central inserat prin tehnica Seldinger sau flexulă de calibru mare – 14-16 G); soluţiile cu putere coloid-osmotică mare (macromoleculare sau saline hipertone) ar fi preferabile deoarece corectează mai rapid (deşi nu ar influenţa rata mortalităţii – Bisonni, 1991, Firth, 1998):
  - albumina umană şi plasma sunt recomandabile cînd albuminemia este sub 25 g/l
  - sîngele integral este recomandat cînd Hb < 10 g/dl
  - soluţie salină (NaCl 9‰)
  - soluţie bicarbonatată ($NaHCO_3$ 14%);
- în caz de menţinere a anuriei şi a hTA după corectarea PVC (8-10 cm H_2O) se ia în consideraţie existenţa unui şoc cu răsunet cadiac şi se recurge la:

1.2.2. Medicaţia vasoactivă cardiotonică – se recomandă numai după repleţia fluidică (PVC = 8-10 cm H_2O):

° DOPAMINA

Mod de acţiune în funcţie de doză:

◊ perfuzia în doză moderată de **1-5 µg/kgc/min** → stimularea receptorilor DA-1 (prezenţi la nivel vascular şi la nivelul membranei bazale a tubului proximal) determină vasodilataţie renală (creşte FPR şi FG) şi inhibă reabsorbţia tubulară de Na^+ (creşte excreţia de Na^+); stimularea receptorilor DA-2 din terminaţiile nervoase simpatice de la nivelul vaselor renale are de asemenea efect vasodilatator;

◊ perfuzia în doza medie de **5-15 µg/kgc/min** → are în plus efect inotrop pozitiv;

◊ perfuzia în doze mari de peste **15 µg/kgc/min** → poate avea efecte vasoconstrictoare (contraindicată).

Eficienţa asupra prevenirii instalării IRA este controversată.

1.2.3. Medicaţia diuretică – se recomandă *exclusiv* ***după*** normalizarea PVC şi TA.

° MANITOL 20-25%

Mod de acţiune:

– expandare volemică → creşterea FPR;
– spălarea detritusurilor tubulare, evitînd colmatarea;
– prevenirea edemului celular tubular;
– scăderea influxului de Ca^{2+} în mitocondrii, protejînd funcţia acestora de producătoare de ATP;
– captarea de ROL (citotoxici).

Mod de administrare: 50-100 ml în perfuzie i.v. scurtă (5'), repetabilă la 2-3h.

Riscuri:

– în caz de eficienţă (reluarea diurezei) → pierderi mari de Na^+, K^+, Cl^-, impunînd administrarea de glucoză 5% urmată de NaCl 6‰ şi KCl 0,75‰;
– în caz de eşec → hipervolemie + hiponatremie de diluţie.

Eficienţa este discutabilă.

° FUROSEMID

Mod de acţiune:

– creşterea fluxului tubular → efect de spălare;
– scăderea rezistenţei vasculare renale (dilataţie a arteriolei aferente prin eliberare locală de prostaglandine şi inhibarea retrocontrolului local);
– inhibarea pompei de $Na^+/K^+/Cl^-$ din ramura groasă (ascendentă) a ansei Henle → reducerea consumului metabolic de O_2.

Mod de administrare:

◊ doza de atac (**5-10 mg/kgc/zi** = 500-1000 mg/zi!) poate fi administrată în 3 regimuri:
  – unică: perfuzie i.v. scurtă (30')
  – intermitentă: 160-240 mg/3-4h în perfuzie scurtă
  – continuă: 0,06 mg/kgc/min în perfuzie lungă (6h);

◊ doza de întreţinere (după reluarea diurezei) → **100 mg/4-6h**.

Riscuri: aceleaşi ca şi în cazul manitolului.

Eficienţa este controversată: în caz de evoluţie favorabilă ar accelera procesul de reluare a diurezei, dar nu ar influenţa necesitatea de dializă şi nici mortalitatea.

N.B. a) a mai fost propus ca alternativă tratamentul diuretic combinat: MANITOL 20% 500 ml + FUROSEMID 1000 mg în perfuzie i.v. lentă (100 ml/h); eficienţa ar apărea la 6h, eşecul putînd fi declarat după 12h;

b) promiţătoare ar mai fi calciumblocantele, factorul natriuretic atrial şi factorii de creştere.

Scanned with OKEN Scanner

2. TRATAMENTUL IRA CONSTITUITE

Scopuri:

1) restaurarea echilibrului hidro-electrolitic și acido-bazic;
2) diminuarea catabolismului proteic și a retenției azotate;
3) nutriție adecvată pentru a evita hipercatabolismul endogen (autofagia);
4) evitarea și combaterea complicațiilor.

Monitorizarea este obligatorie pentru aprecierea evoluției și a eficienței și toleranței tratamentului:

- *zilnic:*
  - ◊ *clinic:*
    - cîntărire (optim: pierdere de 300 g/zi, pentru a evita hiperhidratarea consecutivă apei endogene)
    - starea de umplere a jugularelor
    - auscultația bazelor pulmonare (raluri crepitante)
    - starea de hidratare a tegumentelor și mucoaselor
    - tonicitatea globilor oculari
    - diureza
  - ◊ *biochimic:*
    - electroliții (Na^+, K^+), RA și pH
    - ureea și creatinina
  - ◊ *hemodinamic:* PVC și TA
  - ◊ *aportul lichidian:*
    - soluțiile perfuzabile
    - ingesta;
- *intermitent:*
  - starea hematologică
  - proteinemia.

2.1. Terapia de suplеere renală (dializa)

Indicații:

- hiperazotemie – de preferință înainte ca ureea să atingă valoarea de 240 mg/dl (33 mmol/l), iar creatinina 10 mg/dl (900 mmol/l);
- proastă toleranță hemodinamică cu tendință la hiperhidratare, decompensare a VS și HTA (PVC > 16 cm H_2O);
- acidoză decompensată (pH < 7,3, RA < 15 mEq/l);
- hiperkaliemie cu risc vital ($K^+ \geq 6,5$ mEq/l);
- tulburări hidro-electrolitice și acido-bazice care nu pot fi corijate fără risc de supraîncărcare volemică: sodiu peste 160 mEq/l sau sub 120 mEq/l, bicarbonați peste 40 mEq/l;
- pericardită uremică;
- tulburări neurologice:
  - edem cerebral
  - hiperexcitabilitate neuromusculară, ataxie, somnolență, convulsii, comă;
- complicații gastrointestinale:
  - hemoragii
  - intoleranță digestivă;
- tulburări de coagulare secundare uremiei și care nu răspund la crioprecipitat și desmopresină;

± rol patogenic de îndepărtare a unor factori cu rol declanșator (nefrotoxinelor, mediatori ai inflamației).

Mijloace:

- ♦ *dializa peritoneală* – folosește peritoneul drept membrană filtrantă;
- ♦ *hemodializa* (rinichiul artificial) implică circulație extracorporeală a sîngelui pus în contact cu lichidul de dializă printr-o membrană semipermeabilă; impune crearea unui acces vascular temporar (cateter percutan central – jugular intern, subclaviar sau femural – sau șunt arteriovenos Scribner) și poate fi intermitentă (mn. 3 ședințe săptămînale de dializă sau mai frecvent la nevoie) sau continuă (hemofiltrare sau hemodiafiltrare).

Hemodializa este preferabilă dializei peritoneale în caz de:

1) componentă catabolică importantă cu hiperproducție de corpi azotați;
2) intoxicații exogene (se poate cupla cu hemoperfuzia).

2.2. Terapia de menținere a stării de nutriție și echilibrare hidroelectrolitică

IRA se însoțește de obicei de denutriție azotată prin hipercatabolism proteic – agravat prin cauza declanșatoare (sepsis, șoc operator), dar și prin dializă – ceea ce impune NUTRIȚIA ARTIFICIALĂ.

Posibilități:

- ♦ nutriție enterală continuă pe sondă nazo-gastrică (sau p.o.);
- ♦ nutriție parenterală (exclusiv pe cale venoasă centrală).

Necesar:

- *aportul caloric:* 30-50 cal/kgc/zi (maximum caloric cu minimum de compuși nocivi: Na^+, K^+, H_2O);
- *aportul proteic:*
  - ◊ în absența dializei: 0,3-0,5 g/kgc/zi (≈ 20 g/zi), exclusiv aminoacizi esențiali (administrabili p.o. împreună cu α-ketoanalogi – KETOSTERIL)
  - ◊ în condiții de dializă: 1-1,3 g/kgc/zi (din care 66% aminoacizi esențiali);
- *aportul lichidian:* redus la minimum necesar conform formulei: **diureza + 500 ml** (pierderi prin perspirație și fecale) + **pierderile digestive** (vărsături, diaree) + **50 ml pentru fiecare °C peste normal** (transpirații); la bolnavii dializați, acest echilibru intrări/ieșiri este mult mai ușor de controlat;
- *aportul mineral:*
  - ◊ NaCl ≈ 1000 mg/zi (Na^+ = 500 mg); în caz de edeme, aportul sodic se reduce la 50%
  - ◊ aportul de K^+ va fi sub 20 mEq/zi.

Alimentația parenterală se recomandă în caz de tulburări de conștiență sau intoleranță digestivă:

GLUCOZĂ (tamponată cu insulină 1 UI/5 g glucoză) + AMINOACIZI ESENȚIALI + INTRALIPID (lipide emulsionate, perfuzabile) + VITAMINA B_1 100 mg/zi.

Regim standard (≈ 1000 ml de lichid perfuzabil): glucoză 250 g + azot 12-15 g + Na^+ 35 mEq + K^+ 30 mEq + fosfați 15 mmol + cloruri 35 mmol + vitamine + oligoelemente.

Scanned with OKEN Scanner

3. TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR CU RISC VITAL

3.1. Edemul pulmonar acut

În condiţiile oligoanuriei, deci a imposibilităţii îndepărtării excesului hidric cu diuretice, hiperhidratarea este greu de combătut (cordul fiind de obicei indemn).

Mijloace folosite:

- medicaţie venodilatatoare, eventual venesecţie → permit temporizarea pînă la introducerea cateterului central şi demararea dializei;
- ultrafiltrarea: cu aparatul de hemodializă (în centrele specializate).

3.2. Hiperkaliemia

Riscul vital apare la valori de peste 6,5 mEq/l, asociat cu alterări ECG.

În aşteptarea hemodializei (unicul tratament recomandabil la $K^+ = 7$ mEq/l), pentru combaterea riscului cardiotoxic, se utilizează (în ordinea eficienţei):

° GLUCONAT DE CALCIU 10% 20-60 ml i.v. în 15';

° BICARBONAT DE SODIU izotonic (14‰) sau, preferabil, soluţie molară (8,4%) 40-100 ml în 10-30' i.v. → deplasează K^+ din sectorul intracelular în sectorul extracelular, corectînd anomaliile ECG mai rapid decît THAM sau LACTATUL DE SODIU (care trebuie mai întîi metabolizate la nivel hepatic pentru a deveni eficiente);

° POLISTIREN-SORBITOL (Kayexalat) – răşină schimbătoare de ioni care chelează K^+ intestinal (schimbă Na^+ contra K^+, Ca^{2+} şi Mg^{2+}); riscul este reprezentat de excesul de Na^+ şi carenţele de Ca^{2+} şi Mg^{2+} – 30 g × 4/zi (p.o., pe sondă sau în clismă);

° GLUCOZĂ HIPERTONICĂ 33% 500 ml tamponată cu insulină ordinară 30 UI, perfuzată rapid (60');

° FUROSEMID 80-120 mg i.v. ar creşte excreţia urinară de K^+ (deşi bolnavul este anuric);

° ISOPRENALINĂ 0,005-0,010 mg/kgc/min i.v. (1 f = 0,2 mg) în caz de BAV complet deja instalat.

N.B. *DIALIZA EXTRARENALĂ rămîne mijlocul cel mai eficient şi unicul recomandabil* în special la $K^+ \geq 7$ mEq/l.

4. TRATAMENTUL ALTOR COMPLICAŢII

4.1. Acidoza metabolică severă

Corectarea acidozei se impune la pH < 7,25 şi RA < 15 mEq/l; în aşteptarea dializei sau la pacienţii deshidrataţi, cînd starea hemodinamică permite, se recomandă:

° BICARBONATUL SODIC 8,4% (preferabil concentraţiei de 1,4% deoarece aportul hidric este mai mic, iar calculul este uşurat: 1 ml = 1 mmol); cantitatea de bicarbonat necesară (mmol) se calculează după formula

$$20 - HCO_3 \text{ plasmatic actual (mmol)} \times 0{,}4 \times G_{corporală}$$

N.B. a) persistenţa hipocapniei (prin hiperventilaţie) întreţine valori scăzute ale bicarbonaţilor, dar administrarea de doze mai mari implică risc de apariţie a alcalozei;

b) corecţia rapidă a acidozei poate agrava hipocalcemia, favorizînd spasmofilia;

c) 1 g $NaHCO_3$ conţine 12 mmol HCO_3^- şi 12 mmol Na^+; soluţia de bicarbonat 1,4% aduce 16,8 mmol bicarbonat la 100 ml; soluţia 8,4% aduce 100 mmol la 100 ml;

d) soluţia alcalină poate fi folosită şi pe cale digestivă;

e) THAM (citrat 20%) poate fi folosit pe cale digestivă, avînd avantajul că absoarbe H^+ în condiţiile unei bune toleranţe şi fără aport suplimentar de sodiu;

f) celelalte soluţii alcaline: lactatul de sodiu (1 g = 9 mmol lactat + 9 mmol Na^+) sau citratul de sodiu (1 g = 12 mmol citrat + 12 mmol Na^+) nu au avantaje faţă de bicarbonat;

g) în caz de transfuzii, trebuie ţinut cont de aportul alcalin al citratului de sodiu folosit pentru conservarea sîngelui!

4.2. Sindromul hemoragic

4.2.1. Hemostaza

În afara mijloacelor curente, se recomandă

° DESMOPRESINĂ – analog sintetic al vasopresinei, cu efect antidiuretic, dar şi hemostatic (creşte factorii VIII şi v. Willebrand şi scade TS printr-un mecanism încă neclar) – 0,3 μg/kgc i.v. în perfuzie lentă (cca 4h);

° PREMARINĂ (estrogeni conjugaţi) 1 f = 80 mg/8h i.m. sau i.v. în caz de hemoragii genitale de origine uterină;

° CRIOPRECIPITAT (concentrat de factori VIII, von Willebrandt, XIII).

4.2.2. Tratamentul substitutiv – transfuzii de sînge.

4.3. Infecţiile

Favorizate de manevrele invazive (cateterisme venoase sau urinare) şi de reducerea rezistenţei imunologice, infecţiile impun tratament conform antibiogramei (hemoculturi, uroculturi) sau pe baza prezumţiei clinice, cu acoperirea unui spectru cît mai larg.

ALGORITM DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ÎN IRA

☆ stabilirea caracterului acut al insuficienţei renale;
☆ echo renală pentru determinarea dimensiunilor renale şi pentru excluderea unei cauze obstructive;
☆ determinarea statusului de perfuzie renală şi a indicilor urinari pentru excluderea unei componente prerenale;
☆ sediment urinar *corect* (în cazul IRA parenchimatoase) pentru evidenţierea unei posibile cauze glomerulare;
☆ PBR de urgenţă + profil imunologic obligatoriu în cazul IRA predominant glomerulară;
☆ stabilirea diagnosticului etiopatogenic şi stadial;
☆ diagnosticul complicaţiilor şi tratamentul celor cu risc vital (hiperkaliemia şi EPA);
☆ măsuri generale, mai ales tratamentul depleţiei volemice;
☆ tratamentul cauzei declanşatoare;
☆ evaluarea indicaţiilor pentru terapia de supleere renală;
☆ nutriţia pacientului;
☆ prevenirea şi tratamentul complicaţiilor + corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice şi acidobazice;
☆ evaluarea prognosticului + monitorizarea evoluţiei şi a eficienţei tratamentului;
☆ evaluarea la distanţă a funcţiei/statusului renal.

Scanned with OKEN Scanner

48. INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ

DEFINIŢIE: complex de manifestări clinice şi biologice survenite ca urmare a distrugerii progresive şi ireversibile a nefronilor, consecinţă finală a tuturor bolilor renale cronice bilaterale sau survenite pe rinichi unic.

INCIDENŢĂ: 5-7‰ cazuri noi/an (România, Franţa, SUA).

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

IRC comportă:

1. **insuficienţă excretorie** = retenţie de substanţe care în mod normal sunt eliminate prin urină;
2. **afectarea funcţiilor tubulare** = afectarea eliminărilor de apă şi electroliţi;
3. **alterarea funcţiilor endocrine renale** = anemie + osteodistrofie renală.

Scăderea filtratului glomerular (FG) este proporţională cu numărul nefronilor scoşi din funcţie: practic, alterarea FG este parametrul cel mai uşor de determinat, de aceea creşterea creatininei serice (> 1,5 mg/dl) reprezintă criteriul biologic major care defineşte IRC.

Ca urmare a reducerii progresive a capitalului nefronic, se produce o adaptare a nefronilor restanţi; atunci cînd peste 90% din nefroni au fost excluşi, este imperios necesară supleerea funcţiei renale.

Adaptarea nefronică implică două condiţii majore:

- persistenţa nefronilor funcţionali sănătoşi (*teoria "nefronului intact" – Bricker*);
- activitatea nefronilor intacţi în condiţii de suprasarcină, cu creşterea filtrării glomerulare şi adaptarea funcţiei tubulare = *fenomenul de amplificare.*

Creşterea adaptativă a funcţiei nefronilor restanţi intacţi va putea compensa cca 50% din masa renală totală. Distrugerea a peste 50% din masa nefronilor funcţionali depăşeşte capacitatea adaptativă şi face imposibilă menţinerea FG în limite normale, relevînd IRC manifestă (stadiul II).

Mecanismele adaptative ale nefronilor intacţi sunt determinate de:

- creşterea fluxului plasmatic prin redistribuirea fluxului sanguin la nefronii intacţi şi dilataţia arteriolei aferente;
- creşterea presiunii intraglomerulare datorită constricţiei arteriolei eferente;
- hipertrofia nefronilor intacţi şi, consecutiv, creşterea coeficientului de filtrare.

În evoluţie, această creştere a funcţionalităţii nefronilor indemni devine maladaptativă. Aceiaşi factori care determină hiperfuncţia iniţiază concomitent un proces lezional glomerular, ireversibil şi autoperpetuat, caracterizat morfologic prin scleroza capilarelor glomerulare. Rezultatul final este reprezentat de IRC terminală, evoluţia fiind inexorabilă chiar şi în absenţa procesului patologic declanşator iniţial (boala renală de bază)!

Cunoaşterea şi corectarea factorilor care determină scleroza glomerulară are o decisivă importanţă terapeutică, traducîndu-se în măsurile care tind să diminueze progresia IRC spre stadiul terminal (terapia conservatoare).

Principalele mecanisme fiziopatologice implicate în progresia IRC sunt:

- hipertensiunea sistemică;
- hiperfiltrarea şi hipertensiunea intraglomerulară – accentuate de un trafic proteic crescut şi de constricţia arteriolei eferente angiotensin-II-dependente;
- proteinuria;
- retenţia de fosfaţi cu depunere secundară, interstiţială de $CaPO_4$;
- hiperlipidemia plasmatică (în special LDL-colesterol);
- acidoza şi creşterea compensatorie a producţiei de amoniu la nivel tubular, cu inflamaţie tubulo-interstiţială consecutivă;
- acţiunea factorilor de creştere şi de stimulare a fibrinogenezei (în special PDGF, IGF);
- sinteza crescută de prostaglandine renale;
- afectarea tubulo-interstiţială;
- altele: acţiunea unor toxine uremice, filtrarea complexului fier-transferină.

Sindromul uremic poate fi conceput, din punct de vedere fiziopatologic şi clinic, ca o intoxicaţie generali-

Scanned with OKEN Scanner

zată şi cronică afectînd în principal sistemele cardiovascular, gastrointestinal, hematopoietic, endocrin şi imun. Starea de intoxicaţie este în primul rînd consecinţa compuşilor excretaţi în mod normal la nivel renal, acumularea acestora determinînd importante perturbări biochimice şi fiziologice la nivel celular şi extracelular. Totuşi, o serie întreagă de manifestări ale uremiei sunt explicate de perturbările hormonale extrem de variate şi complexe, survenite ca urmare a:

- sintezei scăzute de eritropoietină şi calcitriol la nivel renal;
- clearance-ului hormonal redus (insulina);
- instalării rezistenţei la nivelul receptorilor tisulari (insulină, PTH, calcitriol);
- producţiei exagerate, compensatorii de PTH.

Diselectrolitemia şi acidoza cronică, la rîndul lor, potenţează anomaliile metabolice şi hormonale.

Toxine uremice majore	Perturbări hormonale	
	deficienţă	exces
uree poliamine guanidine mioinozitol β2-microglobulină "molecule medii" PTH oligoelemente	eritropoietină 1,25-(OH)2-vit. D3 testosteron FSH insulină	PTH prolactină STH, hormoni de creştere
Anomalii ale mediului extracelular		
acidoza metabolică hiperkaliemia hiperfosfatemia hipocalcemia hipermagneziemia		
Anomalii ale mediului intracelular		
calciu ↑ sodiu ↑ potenţial membranar de repaus ↓ activitatea Na-K-ATP-azei ↓ activitatea Ca-ATP-azei ↓		

Tabelul 48.1
Patogeneza sindromului uremic
(după Dubrow & Levin, 1995, modificat)

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. DIAGNOSTICUL STADIAL

Schematic, se descriu 5 stadii; deşi cu un caracter artificial, această stadializare facilitează diagnosticul etapelor evolutive şi stabilirea prognosticului (*Tabelul 48.2*).

2. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

2.1. Identificarea nefropatiei cauzale

2.1.1. Nefropatiile glomerulare (55-60% în aria noastră) sunt evocate de:

- anamneză semnificativă:
  - nefropatii glomerulare acute în istoric
  - infecţii cronice în sfera ORL şi respiratorie
  - infecţii cu virusul hepatitei B sau C;
- sediment urinar patologic:
  - de tip nefritic
  - de tip nefrotic
  - hematurie microscopică;
- proteinurie importantă (> 0,5-1 g/zi);
- HTA precoce;
- rinichi mici, simetrici, cu cavităţi pielice normale;
- manifestări sistemice sugestive pentru afectare glomerulară secundară: LES, artrită reumatoidă, vasculite sistemice.

Confirmare: PBR.

2.1.2. Nefropatiile interstiţiale (≈ 20% în aria noastră) sunt sugerate de:

- anamneză:
  - anomalii urinare în copilărie
  - infecţii urinare repetate
  - consum cronic de analgetice;
- sindrom urinar sărac:
  - proteinurie minimă (< 0,5 g/zi), cu electroforeză de tip tubular (β2-microglobuline crescute etc.)
  - leucociturie fără alte modificări de sediment
- bacteriurie;

Stadiul	Clinic	Biologic			
		Creatinină (mg/dl)	Cl. creat (ml/min)	Uree (mg/dl)	Densitate urinară
I. IRC de debut	asimptomatic	< 1,5	60-90	< 40	< 1022
II. IRC moderată	poliurie, nicturie	1,6-3,2	30-60	50-80	< 1018
III. IRC severă	astenie matinală, dispnee acidotică	3-7	15-30	80-200	< 1016
IV. IRC evoluată	sindrom uremic	7-8	10-15	200-300	< 1014
V. IRC – stadiul final	necesită supleere	> 8	< 10	> 300	= 1011

Tabelul 48.2
Clasificarea stadială a IRC – principalele trăsături clinico-biologice

Scanned with OKEN Scanner

- modificări caliceale + atingere renală asimetrică (UIV, echo);
- anomalii urologice asociate.

2.1.3. Nefropatiile vasculare (9-10%) sunt evocate de HTA severă, necontrolată, plus:
- afectare importantă a organelor-țintă (în special angiopatie retiniană);
- alterarea stării generale;
- în mod caracteristic, HTA precede proteinuria și retenția azotată!

2.1.4. Nefropatiile ereditare (9-10%) pot fi evocate de:
- anamneza familială eventual pozitivă (definitorie în cazul ADPKD);
- posibile anomalii extrarenale sugestive (ex.: surditate în sdr. Alport);
- instalare progresivă, lentă a IRC (la vîrstă tînără sau adultă);
- fenomene inaugurale variate: HTA, hematurie, infecții urinare;
- eventual sindrom de tub distal asociat (poliurie + acidoză tubulară);
- rinichi mari, palpabili (în rinichiul polichistic).

2.1.5. Nefropatia diabetică (2-4%)
- anamnestic: diabet cu complicații microangiopatice cunoscute;
- complicații microangiopatice la examenul clinic și paraclinic (retinopatie, neuropatie etc.);
- control nesatisfăcător cronic al diabetului (eventual relevat prin dozarea hemoglobinei glicozilate);
- examenul urinii: proteinurie semnificativă, bacteriurie, leucociturie.

N.B. 1) Un număr important de cazuri (cca 10%) rămîn fără etiologie definită:
- anamneză nesugestivă;
- IRC diagnosticată în stadiul avansat (uremic), cînd nici ex. histopatologic nu mai este util (scleroză renală).

2) Diagnosticul etiologic este important sub aspect:

◊ *prognostic* – sugerează rata de evoluție (mai lentă în rinichiul polichistic și pielonefrită decît în nefropatiile glomerulare);

◊ *terapeutic* – decelează cauze posibil remediabile:
* prerenale:
  - stenoza bilaterală a arterelor renale
  - insuficiența cardiacă congestivă
* renale:
  - vasculitele vaselor mici
  - colagenozele, afecțiunile imune sistemice
  - hepatita cu virus B sau C
  - disimunoglobulinemiile
  - NTI prin abuz medicamentos
  - infecțiile urinare repetate, cu PNC consecutivă
  - hipertensiunea arterială severă
  - litiaza, nefrocalcinoza, nefropatia hipercalcemică
* postrenale:
  - litiaza
  - patologia prostatică și uretrală
  - fibroza retroperitoneală.

(după Schrier, 1995, modificat)

2.2. Diagnosticul cauzei de progresiune/agravare

Rata de progresiune a IRC depinde de etiologie și de factorii de agravare.

2.2.1. Tipurile de evoluție

a) evoluție foarte rapidă (mx. 1-2 ani):
- GNRP
- maladiile de sistem
- nefroangioscleroza malignă;

b) evoluție rapidă (4-5 ani):
- glomeruloscleroza diabetică
- glomerulonefrita mesangiocapilară
- amiloidoza renală
- uneori glomeruloscleroza focală și segmentară;

c) evoluție lentă (10-30 de ani):
- glomerulonefrita cu leziuni minime
- glomerulonefrita mesangială proliferativă
- glomerulonefrita cu IgA
- glomerulonefrita membranoasă
- rinichiul polichistic
- malformațiile urologice
- nefroangioscleroza benignă.

2.2.2. Factorii de agravare ai IRC

❖ acutizarea nefropatiei cauzale;
❖ efortul fizic prelungit;
❖ rația proteică inadecvată;
❖ restricția nejustificată (sau datorată anorexiei și vărsăturilor) de apă și sare;
❖ infecțiile (renale sau sistemice);
❖ stările hipercatabolice: chirurgie, arsuri, hemoragii digestive, steroizi, infecții;
❖ obstrucția intrarenală (acid uric, necroză papilară), ureterală sau uretrală (la bărbați);
❖ medicația nefrotoxică: diuretice, antibiotice (în special aminoglicozidele), AINS, analgezice, ciclosporină, IECA în condiții de hipoperfuzie renală etc.;
❖ tulburările metabolice și hidroelectrolitice: hiperuricemia, hipercalcemia, hipomagneziemia, hiperfosfatemia, hipokaliemia, hiponatremia, acidoza;
❖ depleția volemică (vărsături, diaree, transpirații);
❖ hipotensiunea arterială de durată;
❖ HTA severă, dar și corecția ei brutală (scade presiunea de perfuzie renală);
❖ accidentele cardiovasculare (inclusiv obstrucțiile arteriale sau venoase);
❖ intervențiile chirurgicale prezintă risc cumulativ: droguri anestezice, stare hipercatabolică, accentuarea anemiei, episoade de hTA, risc infecțios și tromboembolic;
❖ accidentele post UIV;

Scanned with OKEN Scanner

- sarcina;
- hipoproteinemia cu reducerea presiunii oncotice şi a volumului sanguin circulator efectiv (sindrom nefrotic, plasmafereză);
- insuficienţa cardiacă cu debit scăzut.

N.B. Corecţia acestor factori, majoritatea remediabili, permite revenirea IRC în stadiul anterior.

3. DIAGNOSTICUL CLINICO-BIOLOGIC

Clinic, IRC rămîne mult timp asimptomatică.

3.1. Circumstanţele diagnosticării

a) în urma unor examinări medicale de rutină (serviciu militar, asigurări de sănătate, contract de angajare);

b) în cazul unei nefropatii cunoscute: creşterea creatininemiei la supravegherea periodică;

c) în cazul unei nefropatii ignorate anterior, bolnavul se prezintă pentru:
- simptomatologie extrarenală:
  - alterarea stării generale
  - sindrom anemic sever
  - HTA/hiperhidratare/IC
  - tulburări digestive
  - poliurie cu nicturie şi polidipsie
- sindrom vasculo-renal instalat în cursul sarcinii
- simptome ale afecţiunii cauzale:
  - hematurie macroscopică
  - proteinurie (descoperită la o examinare sistematică)
  - edeme de tip renal
  - pielonefrită complicînd o uropatie
  - colică nefretică, eliminare de calculi, tulburări de micţiune.

Elemente ce pledează pentru caracterul cronic al IR (vezi *IRA*):
- AP şi/sau AHC uro-nefrologice;
- talia mică a rinichilor, apreciată radiologic (radiografie renală simplă sau UIV), echografic sau prin tomografie computerizată, excepţie făcînd polichistoza, amiloidoza, rinichiul diabetic în stadiile iniţiale;
- hipocalcemia şi hiperfosfatemia;
- anemia;
- leziunile de angiopatie şi retinopatie la FO (sugerează o HTA veche!).

3.2. Alterările biologice

3.1.1. Acumularea cataboliţilor azotaţi

Creatinina plasmatică (N = 0,7-1,5 mg/dl = 62-132 mmol/l) reflectă gradul alterării renale; creşterea sa este proporţională cu diminuarea FG, fiind independentă de aportul alimentar.

Ureea plasmatică (N < 25 mg/dl, < 8,9 mmol/l) depinde şi de aportul exogen, precum şi de nivelul arderilor endogene (crescut în infecţii, traumatisme accidentale sau chirurgicale, hemoragii digestive, corticoterapie); întrucît suferă atît un proces de filtrare glomerulară, cît şi unul de reabsorbţie tubulară, deshidratarea (aportul hidric insuficient şi pierderile excesive) amplifică reabsorbţia tubulară şi deci creşte nivelul ureei plasmatice.

Retenţia de uree şi creatinină este paralelă, raportul U/C = 35-40. Din cauza fluctuaţiilor fiziologice ale nivelului plasmatic al acestor substanţe, o creştere evidentă a lor se relevă doar cînd FG scade la 50%!

3.1.2. Perturbarea echilibrului hidroelectrolitic

3.1.2.1. Apa

Cantitatea filtrată scăzută este compensată prin reducerea reabsorbţiei tubulare în nefronii restanţi (dezorganizarea arhitectonicii medulare renale determină afectarea mecanismului de concentrare contracurent şi diureză osmotică de la nivelul nefronilor indemni).

Hiperosmolaritatea urinei primitive se opune reabsorbţiei tubulare de apă la nivelul tubilor distali, ceea ce determină **poliurie izotonică (izostenurie)**, obligatorie (neinfluenţată de ADH). Cantitatea de osmoli excretată în urină reprezintă principalul determinant al excreţiei hidrice, un consum inadecvat de apă faţă de cantitatea de solviţi/osmoli din urină conducînd extrem de rapid la deshidratare şi hipernatremie (în caz de consum insuficient), respectiv la hiperhidratare, intoxicaţie cu apă şi hiponatremie (în caz de consum prea mare).

Atenţie! Reducerea FG < 10 ml/min face periculoasă administrarea necontrolată de apă (risc de hiperhidratare cu hiponatremie de diluţie, manifestată prin vărsături şi tulburări de conştienţă).

3.1.2.2. Sodiul

Eliminarea sodiului se face prin diminuarea reabsorbţiei tubulare, consecutiv poliuriei osmotice. Nefronii reziduali capătă o sensibilitate particulară la hormonul natriuretic (nivel plasmatic crescut).

Circumstanţele apariţiei retenţiei de sodiu şi a edemelor:
- aport nerestricţionat de apă şi sare (aportul depăşeşte eliminarea);
- aport brutal şi excesiv de sare;
- alterări hemodinamice induse prin IC asociată;
- persistenţa unui sindrom nefrotic (mai rar, deoarece proteinuria se reduce odată cu excluderea anatomică a glomerulilor lezaţi).

3.1.2.3. Potasiul

Kaliemia se menţine mult timp normală datorită creşterii excreţiei fracţionate a K^+ (peste 80%). Adaptarea se produce prin diureză osmotică, creşterea excreţiei intestinale şi hiperaldosteronism.

Hiperkaliemia se întîlneşte rar în IRC atîta vreme cît diureza este peste 1000 ml iar clearance-ul creatininei peste 10 ml/min.

Circumstanţe favorizante:
- acidoză (metabolică sau respiratorie) care determină creşterea kaliemiei prin ieşirea K^+ din celulă spre spaţiul extracelular;
- erori dietetice grave: aport alimentar excesiv, săruri de potasiu;

Scanned with OKEN Scanner

- erori medicamentoase: diuretice K^+-economizatoare, exces de inhibitori ECA, betablocante.

Manifestări clinice:

- pareze, parestezii, paralizii;
- senzaţie de greutate în membre;
- ileus paralitic;
- pareze vezicale.

Manifestări ECG:

- oprire atrială;
- undă T amplă, ascuţită;
- tulburări de conducere atrio-ventriculare şi intraventriculare, pînă la oprire cardiacă.

3.1.3. Perturbarea echilibrului acido-bazic

Rinichiul trebuie să facă faţă zilnic eliminării a 60-90 mEq de H^+. În IRC, această eliminare este insuficientă, determinînd acidoză prin intervenţia a 3 mecanisme:

- diminuarea filtrării de fosfaţi ($HPO_4^- + H^+ = H_2PO_4$);
- deficitul de amoniogeneză prin reducerea masei nefronilor funcţionali şi leziuni tubulare ($NH_3 + H^+ = NH_4$);
- deficitul de regenerare a bicarbonaţilor şi scăderea reabsorbţiei lor (pierdere de alcaline şi hiperbicarbonaturie).

Cînd aceste mecanisme sunt depăşite, valoarea rezervei alcaline scade sub 15 mEq/l; scăderea bicarbonaţilor plasmatici este compensată în parte prin diminuarea $PaCO_2$ datorită hiperventilaţiei, ceea ce menţine pH-ul sanguin (N = 7,35-7,40).

3.2. Manifestările viscerale (extrarenale)

3.2.1. Manifestările generale: astenie, scădere ponderală, alterarea stării generale.

3.2.2. Manifestările cardio-vasculare

3.2.2.1. Hipertensiunea arterială

Este manifestarea cea mai frecventă, favorizată de:

- retenţia de apă şi sare (cel mai important mecanism);
- activarea SRAA şi hiperaldosteronismul;
- tonusul simpatic crescut şi hipersecreţia catecolică;
- inhibiţia sintezei hormonilor vasodepresori (în primul rînd NO, dar şi PG, kinine, factor natriuretic atrial) şi excesul hormonilor vasoconstrictori (endoteline, ouabain-like, alfa-agonişti etc.);
- anemie (sdr. hiperkinetic cu creşterea debitului cardiac);
- hiperparatiroidismul secundar;
- nefropatia cauzală (GN mai mult decît PN);
- afectarea structurală vasculară cu pierderea complianţei vasculare.

3.2.2.2. Cardiomiopatia uremică

Este favorizată de supraîncărcarea sodată ce depăşeşte posibilităţile excreţiei renale. Totuşi, etiologia este multifactorială, corecţia factorilor contributivi diminuînd prevalenţa afectării cardiace şi implicit mortalitatea cardiacă (principala cauză de deces în IRC!). Principalii determinanţi fiziopatogenici ar fi: excesul de apă şi sare, HTA, anemia, acidoza, hipocalcemia, hiperparatiroidismul, dislipidemia şi malnutriţia.

3.2.2.3. Pericardita

Este de natură inflamatorie, înaintea introducerii hemodializei fiind considerată "clopotul de moarte al uremicilor" din cauza mortalităţii impresionante; la dializaţi apare fie consecutiv unei dialize insuficiente, fie din cauza unei alte etiologii (virale, bacteriene, imunologice), prin diateză hemoragică sau datorită unor molecule cu greutate moleculară medie, greu dializabile. Poate fi uscată sau lichidiană (cu risc de tamponadă şi aritmii).

3.2.2.4. Aritmiile cardiace

Sunt favorizate de tulburările electrolitice (hiperkaliemia, hipocalcemia şi hipermagneziemia), acidoză şi calcificările metastatice intracardiace; incidenţa lor creşte în prezenţa disfuncţiei ventriculare stîngi.

3.2.2.5. Ateroscleroza accelerată

Este proprie uremiei, fiind favorizată de HTA, scăderea toleranţei la glucoză, hiperlipidemie, anemie, perturbarea homeostaziei calciului.

3.2.3. Manifestările hematologice

3.2.3.1. Anemia

Clasic, este de tip normocitar, normocrom. Apare precoce în IRC atunci cînd FG < 40 ml/min, fiind incriminate următoarele mecanisme:

- deficit de eritropoietină;
- depresie medulară prin acţiunea unor cataboliţi toxici ca produşii de putrefacţie intestinală;
- hiperhemoliză generată de factori plasmatici care întreţin un defect de transport membranar;
- sîngerări asociate (hematurie, hemoragii digestive);
- tulburarea utilizării fierului;
- hiperparatiroidism secundar cu fibroză medulară.

3.2.3.2. Tulburările hemostazei

Survin în uremia avansată. Investigaţia de elecţie pentru monitorizarea acestei anomalii este *timpul de sîngerare* (timpul de protrombină şi APTT sunt de obicei normale). Etiologia hemostazei anormale în uremie este multifactorială. Principalii determinanţi fiziopatogenici sunt reprezentaţi de:

- reducerea numărului de plachete şi scăderea adezivităţii şi participării acestora la coagulare (din cauza unor factori ca PGI_2, NO şi PTH);
- anomaliile în structura şi distribuţia factorului von Willebrand.

3.2.3.3. Deficitul imunitar

Apărarea normală în faţa infecţiilor este redusă în uremie (gravitate deosebită a unor infecţii banale, persistenţa în organism a unor infecţii cronice), din cauza unor anomalii prezente atît la nivel umoral, cît şi celular:

- numărul de leucocite este normal, dar capacitatea fagocitară este diminuată;
- numărul limfocitelor şi raportul T_4/T_8 sunt reduse;
- anomalii ale comunicaţiei intercelulare între componentele sistemului imun;
- nivelul complementului seric este redus;
- producţia de interferon este anormală.

Scanned with OKEN Scanner

3.2.4. Manifestările osoase

În IRC survin invariabil anomalii diverse în structura osoasă. Osteodistrofia renală este consecința tulburărilor complexe ale metabolismului fosfo-calcic: hiperfosforemie, hipocalcemie, sinteză redusă de 1,25-$(OH)_2$-vit.D, hipersecreție de PTH, rezistență periferică la nivel de receptor pentru PTH și vit. D, acidoză. În funcție de rata turnoverului osos, osteodistrofia renală se poate manifesta prin:

- afectare osoasă caracterizată printr-un turnover rapid (rata resorbției > rata formării) – osteită fibroasă chistică datorată excesului de PTH. Biopsia osoasă evidențiază resorbția osoasă, fibroza peritrabeculară și diminuarea generală a masei osoase;
- afectare osoasă caracterizată prin turnover redus/absent:
  - boală osoasă renală adinamică – biopsia osoasă evidențiază rare osteoblaste și osteoclaste, un front de mineralizare redus, cu rată de remodelare scăzută
  - osteomalacie – biopsia osoasă evidențiază creșterea osului nemineralizat (osteoidul) și creșterea numărului osteoblastelor
  - boala aluminică – datorată acumulării iatrogene de aluminiu, cu efect inhibitor asupra formării de os nou;
- boală osoasă mixtă – la nivelul osului coexistă, în grade variate, osteomalacia și leziunile de hiperparatiroidism secundar (rate diferite de turnover în diferite regiuni osoase);
- calcificări metastatice:
  - calcificări ale părților moi și ale vaselor apar când produsul $PO_4 \times Ca > 70$ mg/dl (5 mmol/l) în plasmă; calcificările arteriale se produc la nivel coronarian sau cerebral
  - calcificări ale altor organe: conjunctivă (hiperemie conjunctivală), piele (prurit), articulații (pseudo-gută fosfo-calcică), miocard (tulburări de ritm).

Clinic: asimptomatică sau cu dureri osoase și articulare, fracturi și deformări osoase etc.

Biologic:

- caracteristică pentru *osteitis fibrosa* este asocierea hiperfosfatemie + hipocalcemie + PTH > 2-3 × limita superioară a normalului (N = 1-65 pg/ml) + creșterea markerilor de turnover osos (osteocalcina și fosfataza alcalină osoasă) + scăderea marcată a vitaminei D;
- caracteristic pentru *osul adinamic* este nivelul redus sau "normal" al PTH.

Radiologic:

- *osteitis fibrosa cistica*: resorbție osoasă periostală, striații longitudinale la nivelul suprafeței endosteale evidențiate cel mai bine la falangele distale și la clavicule, lacune în 1/3 externă a claviculelor, aspect pichetat al bolții craniene;
- *osteomalacie*: creșterea difuză a transparenței osoase și ștergerea trabeculației normale, fracturi subperiostale, striații Looser-Milkman (zone clare centrate de zone dense la nivelul ramurilor ischio-pubiene, marginilor coastelor și marginii spinale a omoplatului).

Metode imagistice: vizualizarea hipertrofiei adenomului paratiroidian.

3.2.5. Manifestările neurologice

3.2.5.1. Manifestările sistemului nervos central

Survin în stadiile avansate ale IRC. Nu există leziuni histologice majore, ci doar leziuni microscopice focale și nespecifice.

Principalele cauze sunt reprezentate de acumularea importantă a toxinelor uremice (neidentificate), complicații encefalice ale HTA, tulburări hidro-electrolitice diverse și creșterea concentrației unor droguri cu excreție renală (ex.: trismus la hidantoină, parestezii la colimicină, tulburări cohleo-vestibulare la aminoglicozide).

- tulburări psihice:
  - tulburări de concentrare, erori de judecată
  - apatie, oboseală extremă, confuzie, afectarea memoriei și a atenției, incapacitatea unui efort intelectual prelungit (chiar și minim)
  - în stadiile avansate: dezorientare temporo-spațială, tulburări comportamentale, stupor, comă;
- semne de hiperexcitabilitate neuro-musculară:
  - sughiț
  - crampe
  - fasciculații, mioclonii
  - convulsii;
- modificarea ritmului (somnolență/insomnie) și a fazelor somnului;
- accidente vasculare cerebrale și neuro-senzoriale:
  - tromboza arterei sau venei centrale a retinei
  - hemoragii labirintice
  - la bolnavii cu polichistoză renală, hemoragia meningee sau cerebro-meningee poate surveni în urma ruperii anevrismului unei artere cerebrale;
- modificări electroencefalografice.

3.2.5.2. Polinevrita uremică (de tip senzitivo-motor) este o complicație tardivă, de origine toxică, care regresează după hemodialize repetate sau transplant renal și interesează în primul rînd membrele inferioare și apoi pe cele superioare; clinic, se manifestă simetric, inițial prin senzație de arsură a picioarelor ("sindromul picioarelor neliniștite") și/sau crampe ale musculaturii membrelor inferioare și, tardiv, prin diminuarea forței musculare (uneori stepaj), cu abolirea ROT; studiile electrofiziologice relevă diminuarea vitezei de conducere a impulsurilor nervoase, adesea precedînd cu mult apariția simptomelor clinice; afectarea neuromusculară este reflectată de astenie, fatigabilitate, fasciculații și crampe.

3.2.5.3. Disfuncția sistemului nervos autonom se exprimă prin hTA ortostatică, tulburări ale sudorației și răspuns cardiovascular anormal la manevra Valsalva.

3.2.6. Manifestările gastro-intestinale

Sunt frecvente (constituind adesea simptomatologia revelatoare a IRC), fiind reprezentate de

- anorexie, greață, vărsături, sughiț – apar precoce;
- gust neplăcut (dimineața), foetor uremic (amoniacal);
- limbă uscată, încărcată, cu amprente dentare;
- gingivită și parotidită;

Scanned with OKEN Scanner

- ulceraţii ale mucoasei digestive (stomatită, gastrită, duodenită, ileită, colită) apărute tardiv; examinarea mucoasei digestive relevă edem, hiperemie capilară şi adeseori angiodisplazie, leziuni mici, superficiale ulcerohemoragice şi chiar necrotice; în patogeneza acestor leziuni sunt implicate următoarele mecanisme:
  - creşterea eliminării de uree la nivel digestiv şi degradarea acesteia de către ureaza bacteriană în amoniac cu efect iritativ şi inflamator
  - edemul mucoasei şi creşterea permeabilităţii barierei mucoase
  - tulburările hemoragipare din uremie
  - hiperparatiroidismul secundar şi catabolismul redus al gastrinei;
- tulburări de tranzit cu diaree (enterocolita uremică de tip holeriform);
- pancreatite acute (frecvent);
- sindrom ascitic idiopatic (prin supraîncărcare lichidiană sau/şi congestie hepatică pasivă cronică).

3.2.7. Manifestările cutanate

- tegumente uscate, cu descuamări fine şi echimoze;
- prurit, în special nocturn (cauzat de depozitele dermice de fosfat de calciu şi/sau de neuropatia periferică), determinînd leziuni de grataj, escoriaţii, infecţii;
- hiperpigmentare, în special a zonelor expuse la lumină, consecutiv acţiunii unor hormoni sau substanţe hormon-like care stimulează melanocitele;
- dermatită.

3.2.8. Tulburările metabolice

- dislipidemie cu hipertrigliceridemie şi hipercolesterolemie (mai puţin pregnantă) – hiperlipoproteinemie tip IV, predispunînd la ateroscleroză; activitatea lipoproteinlipazei şi a lecitin-colesterol-acil-transferazei; compoziţia VLDL este diferită în uremie: apoC-II este redusă, apoC-III şi apoB sunt crescute;
- diminuarea toleranţei la glucide (prin deficit de utilizare periferică a insulinei);
- balanţa azotată este negativă şi sinteza proteică este diminuată, pacienţii uremici fiind hipercatabolici; atît măsurătorile antropometrice cît şi nivelurile albuminei, transferinei şi al C_3 (markeri ai statusului nutriţional) sunt reduse; nivelul aminoacizilor esenţiali este scăzut.

3.2.9. Tulburările endocrine

- impotenţă, scăderea libidoului şi oligospermie;
- tulburări ale ciclului menstrual sau amenoree şi tendinţă la avort spontan;
- cortizolul, STH, FSH, LH, prolactina şi LHRH sunt crescute, iar T_3, T_4, nivelul testosteronului şi estrogenilor sunt reduse;
- osteodistrofie (prin deficit de sinteză renală a $1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$, cu hiperfosforemie, hipocalcemie şi hipersecreţie de parathormon = hiperparatiroidism secundar);
- deficit de sinteză de eritropoietină cu anemie normocromă, normocitară şi aregenerativă;
- HTA prin activarea SRAA;
- niveluri crescute de gastrină, secretină, colecistokinină, VIP, GIP, prin reducerea degradării renale.

4. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

Se suprapune practic pe evaluarea severităţii IRC care este atestată în special de:

- ❖ oligurie;
- ❖ descuamaţie importantă ("bruma uremică" asociată cu manifestări hemoragipare cutaneo-mucoase);
- ❖ frecătură pericardică;
- ❖ osteopatie;
- ❖ alterări neurologice;
- ❖ malnutriţie;
- ❖ cardiomiopatie uremică;
- ❖ clearance de creatinină sub 10 ml/min.

Aceste elemente se însoţesc de prognostic sever şi impun iniţierea urgentă a terapiei de supleere renală.

4.1. Complicaţiile cardio-vasculare

4.1.1. Hipertensiunea arterială reprezintă un factor de autoagravare în toate nefropatiile (deoarece diminuă filtrarea glomerulară) şi un factor de risc prin favorizarea unor complicaţii aterosclerotice cu potenţial letal; corecţia HTA este benefică.

4.1.2. Insuficienţa cardiacă poate surveni printr-o supraîncărcare sodică intempestivă pe fondul unei cardiopatii ischemice sau hipertensive; corecţia alterărilor hemodinamice consecutive determină ameliorarea funcţiilor renale.

4.1.3. Aritmiile – sunt provocate de acidoză şi diselectrolitemie.

4.1.4. Tamponada cardiacă

4.2. Tulburările hidro-electrolitice

Deshidratarea extracelulară (în special prin pierderi digestive necompensate) poate determina insuficienţă renală funcţională supraadăugată celei organice, precipitînd decompensarea. Subiecţii cu IRC sunt în mod particular sensibili la deshidratare extracelulară cu hiperhidratare celulară.

Clinic:

- pliu cutanat persistent;
- tahicardie, hTA;
- semne de hiponatremie: vărsături, tulburări de conştienţă pînă la comă.

Biologic:

- Ht crescut;
- hiperproteinemie.

4.3. Intoxicaţiile iatrogene sunt provocate adesea prin administrarea de medicamente nefrotoxice sau prin supradozaj (droguri cu eliminare renală importantă în dozele uzuale).

4.4. Infecţiile

- septicemii, în caz de afecţiuni urologice sau avînd ca punct de plecare flebitele de cateter;
- infecţii respiratorii.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

Prima evaluare a unui pacient cu insuficienţă renală trebuie în mod obligatoriu să parcurgă următoarele etape, esenţiale pentru iniţierea corectă şi eficientă a unui program terapeutic:

- stabilirea caracterului cronic al retenţiei azotate → tratament şi prognostic esenţialmente diferite (*v. Diagnosticul diferenţial al IRA*);
- cercetarea cauzelor de IRC care pot fi remediate/corectate → tratamentul etiologic al IRC;
- screening-ul factorilor precipitanţi/agravanţi ai IRC → tratamentul factorilor agravanţi;
- evaluarea factorilor de progresie a IRC → tratamentul conservator de încetinire a progresiei IRC;
- evaluarea severităţii IRC şi a complicaţiilor sistemice → tratamentul complicaţiilor sistemice;
- evaluarea momentului de iniţiere a terapiei de supleere renală → iniţierea terapiei de supleere renală.

Supravegherea/monitorizarea IRC înaintea stadiului de supleere (dializă sau transplant renal) trebuie făcută de către specialistul nefrolog, în strînsă colaborare cu medicul de familie, prin controale periodice, într-un ritm adecvat stadiului IRC:

- IRC stadiul I (debut) → la 6 luni;
- IRC stadiul II (moderată) → la 3 luni;
- IRC stadiul III (severă) → la 6-8 săptămîni;
- IRC stadiul IV (evoluată) → la 4 săptămîni.

Supravegherea clinică:

- analiza simptomelor;
- examenul general – evaluarea semnelor de gravitate ale sindromului uremic;
- evoluţia ponderală, starea de nutriţie (este recomandabilă aplicarea *scorului* ***SGA*** = *Subjective Global Assessment*);
- evoluţia TA (clino- *şi* ortostatism);
- starea de hidratare.

Supravegherea paraclinică:

- biochimică:
  - ureea în sînge, creatininemia, uricemia, ionograma şi rezerva alcalină
  - proteinuria, ureea şi creatinina urinară
  - calcemia, fosforemia, fosfataza alcalină;
- hematologică;
- radiologică + echografică;
- oftalmologică (FO) etc.

Prognosticul IRC depinde de următorii factori:

- gradul reducerii masei de nefroni;
- tipul nefropatiei (la acelaşi grad de alterare renală evoluţia este mai rapidă în caz de nefropatii glomerulare decît în caz de nefropatii interstiţiale sau rinichi polichistic);
- complicaţiile şi factorii de agravare intercurenţi.

OBIECTIVE:

1) excluderea sau atenuarea cauzei IRC;
2) corectarea factorilor agravanţi reversibili;
3) încetinirea progresiei IRC;
4) tratamentul complicaţiilor sindromului uremic;
5) tratamentul de supleere: dializă/transplant.

1. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

1.1. Excluderea/atenuarea cauzei care a provocat IRC

Reversibilitatea este posibilă (pînă la un punct) în următoarele situaţii:

IRC prerenală:

- tratamentul chirurgical sau prin APTL al stenozei de arteră renală;
- compensarea insuficienţei cardiace.

IRC parenchimatoasă:

- tratamentul specific imunosupresor şi corticoterapic în vasculitele vaselor mici şi afecţiunile imune sistemice;
- tratamentul cu INTERFERON în hepatita cronică activă virală B şi C;
- chimioterapia specifică în disimunoglobulinemii (mielom multiplu, amiloidoză etc.)
- tratamentul antiinfecţios în pielonefrite şi endocardita bacteriană;
- stoparea antalgicelor în nefrita interstiţială analgezică;
- tratamentul bolilor metabolice cu răsunet renal: hipervitaminoză D, hiperparatiroidism, kaliopenie, acidoză hipercloremică;
- medicaţie antihipertensivă în HTA (< 130/90 mm Hg);
- echilibrarea diabetului zaharat;
- tratamentul specific al litiazei, nefrocalcinozei şi nefropatiei hipercalcemice.

IRC postrenală – corecţia chirurgicală a uropatiilor obstructive şi a malformaţiilor căilor urinare.

1.2. Combaterea factorilor ce cresc rata de evoluţie (favorizînd scleroza glomerulară)

1.2.1. Hipertensiunea arterială sistemică

Progresia IRC poate fi încetinită evident printr-un control strict al tensiunii arteriale. Eficacitatea medicaţiei antihipertensive depinde de nivelul proteinuriei: cu cît acesta este mai important, cu atît eficienţa reducerii TA este mai evidentă, atît în cazul IRC moderate, cît şi a IRC avansate. Ţinta ar fi o TA = 125-130/75-80 mm Hg (TA medie ≈ 92-99 mm Hg).

Medicaţia cea mai eficientă ar fi reprezentată de inhibitorii ECA şi de antagoniştii receptorilor AII.

Argumente experimentale:

- inhibitorii ECA determină dilatarea arteriolei eferente şi scad astfel presiunea intraglomerulară;
- AII este un factor de creştere care stimulează hipertrofia glomerulară;
- AII stimulează eliberarea de citokine (TGFb, PDGF) şi im-

Scanned with OKEN Scanner

plicit formarea de colagen și matrice extracelulară;
- inhibitorii ECA ameliorează permeabilitatea glomerulară și scad astfel exodul macromoleculelor spre mesangiu.

Argumente clinice:
- inhibitorii ECA scad proteinuria atît la diabetici, cît și la non-diabetici, mai semnificativ decît celelalte antihipertensive (Gansevoort, 1995, Maschio et al., 1996); la același nivel de control al TA, reducerea proteinuriei este mai marcată decît la dihidropiridine (Keilany, 1993) sau betablocante (Brazy, 1990), probabil prin reducerea presiunii intraglomerulare;
- asocierea inhibitorilor ECA cu diltiazem sau verapamil ar fi sinergică în controlul HTA, proteinurici și al progresiei IRC (Bakris, 1992, Rodby, 1995).

1.2.2. Hipertensiunea intraglomerulară și hipertrofia glomerulară pot fi influențate prin:

- tratamentul corect, precoce și agresiv al HTA sistemice;
- utilizarea preferențială a inhibitorilor ECA și a antagoniștilor receptorilor AII care ameliorează semnificativ hemodinamica glomerulară;
- reducerea proteinuriei (care este un factor independent de progresie a IRC prin creșterea reabsorbției la nivelul tubului proximal, lezarea celulelor tubulare proximale, cu eliberarea de enzime lizosomale spre interstițiu și stimularea eliberării de citokine și a factorilor de stimulare a fibrinogenezei) prin:
  - controlul TA
  - folosirea preferențială a inhibitorilor ECA și a antagoniștilor receptorilor AII
  - dietă hipoproteică – proteinele și aminoacizii influențează hemodinamica intrarenală hormonal (stimularea secreției de glucagon, renină și IGF) și prin activarea mecanismului de feed-back tubulo-glomerular
  - AINS – cu prudență deoarece pot agrava funcția renală în caz de VSCE (volum sanguin circulant eficace) redus.

1.2.3. Retenția de fosfați

Survine încă din stadiile precoce și favorizează progresia IRC prin precipitarea sub formă de săruri fosfatice de calciu în interstițiul renal, inițiind o reacție inflamatorie cu fibroză interstițială și atrofie tubulară consecutivă (Loghman-Adham, 1993).

Mijloace de reducere a fosfatemiei (< 5,5 mg/dl, < 1,5-1,8 mmol/l):
- dietă hipoproteică, cu evitarea alimentelor bogate în fosfați (fosfați < 800 mg/24h);
- administrare concomitent cu hrana de chelatori intestinali de fosfați:
  - carbonat de calciu 10-12 g/zi
  - acetat de calciu
  - hidroxid de magneziu (atenție: risc de hipermagneziemie → diaree!)
  - hidroxid de aluminiu (dar nu în administrări de durată, pentru a evita acumularea aluminiului).

1.2.4. Hiperlipidemia

Survine frecvent în IRC (în special în cazurile cu sindrom nefrotic), contribuind atît la aterogeneză (pe care o accentuează), cît și la deteriorarea glomerulară prin:
- creșterea presiunii intraglomerulare;
- activarea celulelor mesangiale prin receptorii de LDL-colesterol;
- sinteza crescută de ROL;
- tratamentul cu statine de reducere a dislipoproteinemiei ar scădea afectarea glomerulară, acționînd sinergic cu antihipertensivele (Rubin, 1994).

1.2.5. Acidoza

Departe de a fi un simplu marker al IRC, are și rol patogenic (ca și retenția de fosfați, hiperuricemia și dislipoproteinemia).

Mecanisme: nefronii restanți suprasolicitați încearcă să elimine sarcinile acide prin creșterea aciditătii titrabile și a sintezei de amoniac (nivelul crescut al acestuia activează direct complementul și inflamația interstițială).

Tratament:

Scop: menținerea permanentă a bicarbonaților plasmatici ≥ 22 mEq/l.

Mijloace:
- dietă hipoproteică
- corecția hiperfosfatemiei (scade aciditatea titrabilă)
- BICARBONAT DE SODIU 0,5-1 mEq/kgc/24h.

N.B. Riscul retenției hidrosaline consecutiv aportului sodic este minim comparativ cu administrarea unei cantități echivalente de NaCl (Husted, 1975, Kurtz, 1987).

1.2.6. Hiperuricemia

Mecanisme: precipitarea acidului uric în interstițiul renal favorizează inflamația și fibroza tubulo-interstițială consecutivă (ca și în cazul fosfaților).

Tratament: ALLOPURINOL cînd uricemia depășește 10 mg/dl (chiar în absența gutei); are efect suplimentar de captare a ROL.

1.2.7. Hipersinteza de prostaglandine renale

Crescută în glomerulopatiile cronice, determină vasodilatația arteriolei aferente, ridicînd presiunea intraglomerulară. AINS ar avea un rol benefic, reducînd proteinuria și rata progresiei, dar pot agrava retenția azotată (în caz de VSCE redus).

N.B. Alți factori de progresie nu pot fi influențați actualmente: factorii de creștere și stimulare a fibrogenezei, toxinele uremice, filtrarea complexului fier-transferină.

2. PREVENIREA ȘI COMBATEREA FACTORILOR AGRAVANȚI INTERCURENȚI (reversibili)

Identificarea și corecția factorilor agravanți intercurenți trebuie să fie cît mai promptă, echilibrul biologic fiind cu atît mai precar cu cît deteriorarea funcțională renală este mai severă:
- ♦ program de viață și muncă inadecvat (eforturi susținute, expunere la frig, umezeală, intemperii);
- ♦ erori dietetice;
- ♦ infecții intercurente;

Scanned with OKEN Scanner

- dereglări hemodinamice (în special prin tulburări digestive: vărsături şi diaree);
- hemoragii;
- vaccinuri;
- droguri inadecvate (sunt interzise drogurile nefrotoxice: aminoglicozide, fenacetină, săruri de Au etc.); administrarea oricărui medicament impune cunoaşterea metabolismului şi modului de eliminare; pentru drogurile cu eliminare renală, posologia va fi ajustată în funcţie de clearance-ul creatininei.

3. MĂSURI IGIENO-DIETETICE DE CRUŢARE A FUNCŢIEI RENALE

3.1. Repausul fizic va fi relativ în primele stadii, evitîndu-se în primul rînd eforturile fizice mari sau/şi susţinute. În fazele avansate, se recomandă creşterea numărului de ore de repaus la pat zilnic, cu atît mai mult cu cît IRC este mai avansată: clinostatismul creşte irigaţia renală, ortostatismul are efect invers.

Măsuri necesare:

- restrîngerea activităţii fizice profesionale (profesiunile intelectuale sau/şi sedentare nu sunt afectate);
- renunţarea la sport;
- evitarea expunerii la variaţii de temperatură;
- evitarea intervenţiilor chirurgicale (exceptîndu-le pe cele cu indicaţie majoră: risc vital sau tratament cauzal al IRC).

Efortul are următoarele efecte nocive:

- creşte catabolismul proteic;
- accentuează hematuria şi proteinuria;
- reduce fluxul sanguin renal, accentuînd afectarea renală.

Repausul prelungit are de asemenea efecte nocive:

- hipotrofii musculare;
- decalcifieri;
- litiază de imobilizare;
- flebotromboze;
- escare;
- pneumonii de hipostază etc.

În consecinţă, trebuie găsit regimul optim de activitate fizică.

3.2. Dieta

Este esenţială în tratamentul IRC.

Obiective dietetice:

- diminuarea ratei de progresie a IRC;
- reducerea fosfatemiei şi acidozei;
- diminuarea retenţiei azotate (implicit – controlul sdr. uremic);
- controlul TA şi al stării de hidratare;
- realizarea unei stări de nutriţie adecvate.

3.2.1. Aportul proteic

Rolul restricţiei proteice în întîrzierea progresiei deteriorării renale este cert în nefropatiile glomerulare şi în nefropatia diabetică, dar modest în nefropatiile interstiţiale, rinichiul polichistic, nefroangioscleroza hipertensivă (Rosman, 1984).

Noţiuni preliminare:

- catabolizarea proteinelor furnizează 1 g uree pentru fiecare 3 g de proteine; aportul proteic zilnic se poate estima astfel:

Aport proteic/zi (g) = Uree urinară/zi (g) + 15

- în condiţii de inaniţie, metabolizarea proteinelor endogene (autofagia) furnizează cca 20 g uree/zi; pentru a reduce la maximum acest proces este necesară o dietă hipercalorică (2000-2400 cal/zi);
- valoarea biologică a proteinelor (cantitatea de proteine tisulare înlocuită de 100 g proteine alimentare) diferă:

100 g proteine din lapte = 100 g proteine tisulare
carne = 90 g
cartofi = 80 g
cereale = 50 g

N.B. Proteinele vegetale (ex. din soia) au efect superior de diminuare a progresiei deteriorării faţă de cele animale (în special carnea roşie), dar determină adeseori bilanţ azotat negativ. Se recomandă:

- aport de 0,6 g/kgc/zi proteine cu valoare biologică mare în IRC moderată
- aport de 0,4-0,5 g/kgc/zi proteine în IRC avansată cu condiţia suplimentării cu aminoacizi esenţiali sau cu ketoanalogi ai acestora (ketosteri),

ambele în condiţiile unui aport caloric suficient de 30-35 cal/kgc/zi pentru a evita autofagia.

Pentru uşurarea calculelor, se va utiliza:

FOAIA DE ECHIVALENŢĂ PROTEICĂ	
5 g proteine =	– 1 ou – 25 g carne sau peşte – 15 g brînză – 60 g pîine – 40 g paste făinoase – 75 g orez – 200 g cartofi

Raportul proteine animale / proteine vegetale nu trebuie să scadă sub 1,1.

Restricţia proteică trebuie iniţiată precoce atunci cînd creatinina = 200 µmol/l, mai ales la pacienţii la care este evidentă progresia în timp a retenţiei azotate.

Pacienţii cu restricţie proteică trebuie evaluaţi trimestrial de către asistenta dieteticiană în ceea ce priveşte parametrii nutriţionali clinici (preferabil scorul SGA) şi biochimici (albumină, transferină), riscul de malnutriţie fiind apreciabil şi accentuat şi de anorexia proprie IRC.

3.2.2. Aportul caloric

Este recomandabil un aport caloric de cca 35 cal/kgc/zi (≈ 1500 cal/zi la femei şi 2200-3000 cal/zi la bărbaţi). **Glucidele** vor constitui partea majoritară a aportului caloric, preferîndu-se dulciurile concentrate (350-400 g/zi) la care se pot asocia cu prudenţă paste făinoase (aport de proteine cu valoare biologică slabă), precum şi legume şi fructe (risc de aport excesiv de K^+, mai ales în cazul celor

Scanned with OKEN Scanner

deshidratate: curmale, smochine, stafide etc.). **Lipidele** se recomandă în cantitate de 1 g/kgc/zi, preferîndu-se grăsimile uşor emulsionabile (uleiuri vegetale, unt desodat, smîntînă, frişcă) celor greu emulsionabile (untură desodată, ulei de peşte); aportul de acizi graşi nesaturaţi ar avea un efect propriu suplimentar de diminuare a progresiei deteriorării renale.

3.2.3. Aportul hidric

Pentru a suplini deficienţa capacităţii de concentrare a rinichiului se impune realizarea unei diureze cît mai bune. Lichidele se administrează fracţionat, în porţii mici (inclusiv noaptea) pentru a preveni creşterea TA, suprasolicitarea cordului şi greaţa. În IRC evoluată se va evita supraîncărcarea (generatoare de hiponatremie şi intoxicaţie cu apă!).

Calculul se face după formula cunoscută: **diureza + 500 ml** (eliminările prin respiraţie, transpiraţie şi fecale) **+ pierderile extrarenale** (vărsături, diaree etc., în special în faza de decompensare cu oligurie).

Controlul hidratării şi adaptarea aportului de lichide se face prin:
- cîntărire zilnică;
- măsurarea diurezei;
- controlul edemelor.

3.2.4. Aportul de sodiu

Va fi individualizat, fără a-l scădea în general sub 2 g pentru fiecare 1000 ml de diureză (pierderi renale obligatorii, indiferent de aport); cantităţi mai mari de sodiu sunt necesare în caz de sindrom de tub distal, cu pierderi mari de sodiu consecutive; invers, restricţia importantă de sodiu (< 2 g/zi) se va aplica doar în caz de edeme nefrotice, HTA, insuficienţă cardiacă, şi numai pînă la rezolvarea situaţiei (dispariţia edemelor, reducerea TA, compensarea cardiacă).

Măsurarea natriurezei/24h în condiţii de regim complet desodat furnizează informaţii asupra pierderilor renale obligatorii care trebuie compensate printr-un aport echivalent (la care se adaugă şi un mic supliment).

N.B. a) excesul de sodiu va determina o supraîncărcare a sectorului extracelular, cu risc de EPA, de aceea trebuie urmărite greutatea şi TA;

b) în general, cînd clearance-ul creatininei scade sub 15 ml/min, restricţia de NaCl trebuie să ajungă la 3-5 g/zi.

Atenţie! Restricţia sodată totală şi brutală va determina deshidratare extracelulară. Regimul desodat prelungit este o eroare frecvent întîlnită!

3.2.5. Aportul de potasiu

Va fi normal cît timp diureza este peste 1000 ml/24h şi clearance-ul de creatinină peste 10 ml/min. Tendinţa la hiperkaliemie apare în stadiile avansate cu diureză sub 1000 ml, acidoză şi hipercatabolism.

Măsuri de combatere a hiperkaliemiei:
- dietă fără alimente bogate în K^+ (fructe uscate, ciocolată) şi reducerea alimentelor cu conţinut potasic ridicat (fructe şi legume proaspete);
- evitarea medicamentelor care pot creşte periculos kaliemia: medicamente bogate în K^+ (sare fără sodiu), diuretice K^+-economizatoare, perfuzii acidifiante (Arginină);
- administrare de răşini schimbătoare de ioni (chelează K^+ intestinal): KAYEXALATE sau REZONIUM A (15-20 g × 3-4/zi).

N.B. Hiperkaliemiile peste 7 mEq/l, reprezentînd risc aritmic vital, constituie indicaţie fermă pentru dializa de urgenţă; în cazul imposibilităţii efectuării acesteia se va administra tratament medicamentos cu: calciu gluconic, bicarbonat de sodiu, perfuzii cu glucoză + insulină, furosemid (*v. Tratamentul IRA*).

3.2.6. Aportul de calciu

Administrarea carbonatului de calciu (10 g/zi) ar permite menţinerea unui bilanţ calcic pozitiv şi diminuarea fosforemiei (prin fixarea fosfaţilor în tubul digestiv).

4. CORECTAREA DEZECHILIBRELOR ACIDO-BAZICE ŞI HIDROELECTROLITICE

4.1. Acidoza

Efectele acidozei:
- progresia afecţiunii renale;
- accentuarea catabolismului proteic;
- afectarea osoasă renală prin accentuarea demineralizării;
- scăderea contractilităţii miocardice;
- dispnee de repaus şi risc crescut de EPA;
- creşterea concentraţiei K^+ seric.

Clasic, acidoza metabolică se combate atunci cînd RA < 15 mEq/l şi pH < 7,3; în prezent există argumente în literatură care susţin o corecţie cît mai promptă a acidozei – de la RA < 20 mEq/l (Cassidy, 1997).

Mijloace:
- corecţia factorilor cauzali: infecţii, traumatisme, stări hipercatabolice;
- dietă hipoproteică;
- CARBONAT DE CALCIU 6-12 g/zi – corectează în plus şi hiperfosfatemia implicată în geneza acidozei;
- tratament simptomatic cu alcaline: p.o. BICARBONAT DE SODIU 10-15 g/zi (nu se va utiliza citratul de sodiu deoarece creşte reabsorbţia intestinală de aluminiu); în caz de acidoză severă (pH < 7,10 şi/sau bicarbonat total sub 10 mmol/l) se va face alcalinizare parenterală i.v. cu soluţie izotonică BICARBONAT DE SODIU 14‰ pînă la valori de 16 mEq/l ale RA, ulterior preferîndu-se alcalinizarea parenterală.

Cantitatea de bicarbonat necesar (mmol) = (G × 60%) × (16 mmol/l – conc. HCO_3 actuală);
100 ml sol. 14‰ furnizează 16,8 mmol de bicarbonat

Exemplu: un pacient uremic de 70 kg cu RA = 6 mEq/l → necesar de bicarbonaţi i.v. = 70 × 0,6 × (16–6) = 420 mmol → soluţie 14‰ = 420/16,8 × 100 = 2500 ml, respectiv 420 ml bicarbonat de sodiu molar.

Scanned with OKEN Scanner

Riscurile tratamentului cu alcaline:

- supraîncărcare sodică, dar consecinţele hemodinamice (HTA, edeme, hiperhidratare) sunt mai mici decît în cazul NaCl;
- crize de tetanie prin diminuarea Ca^{2+};
- hipokaliemie (prin intrarea K^+ în celule);
- alcaloză iatrogenă.

Atenţie: bicarbonaţii difuzează lent spre LCR, astfel încît acidoza LCR poate persista după corecţia acidozei plasmatice; persistenţa consecutivă a hiperventilaţiei poate duce la alcaloză respiratorie severă şi aparent inexplicabilă.

N.B. În acidoză, administrarea sedativelor va fi foarte prudentă (risc de depresie respiratorie!).

4.2. Deshidratarea extracelulară

Corijarea factorilor cauzali este o condiţie prealabilă obligatorie:

a) pierderi extrarenale excesive, depăşind aportul:
   - vărsături
   - diaree
   - stări febrile
   - supradozaj diuretic;

b) restricţii dietetice.

N.B. Deshidratarea extracelulară survine mai uşor în nefropatiile interstiţiale şi în afectările medulare renale.

Estimarea stării de hidratare a sectorului extracelular se face apreciind:

- greutatea;
- TA (în clinostatism şi ortostatism);
- FV;
- PVC;
- prezenţa crepitantelor la baze;
- persistenţa pliului cutanat;
- tonicitatea globilor oculari;
- natriureza.

Tratament:

* în stadiul preuremic → aport parenteral de NaCl 9‰ (1000-2000 ml în primele 24h); se pot folosi şi soluţii hipertone (în IRC avansată rinichiul pierde capacitatea de diluţie); ulterior, se trece la administrare orală de NaCl, cu aport mai liber de apă; monitorizarea hemodinamică va permite evitarea hiperhidratării;
* în caz de eşec, precum şi în stadiul uremic → hemodializa este unica soluţie.

4.3. Hiperhidratarea extracelulară

Este frecventă în IRC avansată, consecutiv retenţiei hidrosaline.

Tratament:

* dietă desodată;
* diuretice de ansă, preferabil în perfuzie lentă (la doză echivalentă este mai eficientă decît administrarea în bolus), sub controlul stării clinice, greutăţii, diurezei, natriurezei, kaliurezei şi creatininemiei:
  - ° FUROSEMID 500-800 mg sau
  - ° BUMETANID 6-10 mg/24h.

  N.B. 1) diureticele tiazidice sunt ineficiente administrate izolat cînd FG < 25 ml/min; în combinaţie cu diureticele de ansă pot acţiona însă sinergic şi eficient în această situaţie chiar la subiecţi "diuretic-rezistenţi";
  2) METOLAZONA în doze mari (10-25 mg/24h) este unicul tiazidic eficient în monoterapie la FG < 25 ml (inhibă transportul sodic atît la nivel proximal cît şi distal);
  3) economizatoarele de potasiu sunt contraindicate (risc de hiperpotasiemie);
  4) MANITOLUL este riscant, creşterea osmolarităţii extracelulare favorizînd hipervolemia cu hiponatremie şi risc de EPA;
  5) inhibitorii anhidrazei carbonice sunt ineficienţi şi contraindicaţi (produc acidoză).
* hemodializa se recomandă în caz de eşec sau de la început în cazurile severe.

4.4. Hiponatremia

Cauze: consum excesiv de lichide, asociat cu administrare de diuretice (eliminarea apei fiind deficitară în IRC severă).

Tratament:

* suprimarea/limitarea temporară a aportului de lichide (sub 500 ml/24h);
* hemodializă cu ultrafiltrare (în extremis).

4.5. Hiperkaliemia

Factori de risc:

- clearance de creatinină < 10 ml/min;
- diabet zaharat (hipoaldosteronism hiporeninemic);
- acidoză severă.

Cauze:

- aport exogen exagerat sau eliminare deficitară:
  - transfuzii de sînge
  - săruri de potasiu
  - diuretice kalium-economizatoare
  - heparină, inhibitori ECA, betablocante;
- surse endogene (citoliză):
  - hemoliză
  - hemoragii digestive
  - rabdomioliză
  - hematoame importante.

Tratament:

* restricţie dietetică:
  - evitarea alimentelor bogate în K^+: fructe uscate (smochine, curmale, stafide, struguri), ciocolată
  - reducerea consumului de fructe şi legume proaspete (în special cartofi);
* CALCIU GLUCONIC 10% 20-40 ml i.v. lent;
* SALBUTAMOL 0,5 mg în 100 ml Glucoză 5% i.v. lent (15');
* BICARBONAT DE SODIU 14‰ sau Glucoză 10% (tamponată cu Insulină);
* diuretice K^+-spoliatoare: FUROSEMID ± METOLAZONĂ;
* răşini schimbătoare de ioni: KAYEXALATE 60-120 g/zi

Scanned with OKEN Scanner

p.o. sau în clisme;
* hemodializă în extremis ($K^+ \geq 7$ mEq/l).

4.6. Hipokaliemia

Survine rar, de obicei prin cumul de factori de risc.

Cauze predispozante:
- nefrita care pierde sare;
- sdr. Fanconi;
- nefropatii interstițiale.

Factori asociați:
- aport dietetic redus;
- pierderi accentuate (diaree, diuretice).

Tratament:
* corectarea cauzei;
* dietă cu alimente bogate în K^+;
* corecția deficitului de NaCl (pentru combaterea hiperaldosteronismului secundar);
* aport de K^+ oral sau parenteral, în funcție de gravitatea hipokaliemiei, starea digestivă a pacientului și echilibrul acido-bazic:
  - în hipokaliemiile moderate (2,5-3 mmol/l) → aport oral zilnic = 2-3 g K^+ = 4-6 g KCl = 12-18 g gluconat de K^+;
  - în hipokaliemiile severe (< 2,5 mmol/l) → aport parenteral (mai ales în prezența aritmiilor) zilnic = 4-8 g K^+ = 8-16 g KCl în perfuzie lentă (mx. 1 g KCl/h = 10 ml KCl 10%).

5. TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

5.1. Tulburările cardio-vasculare

5.1.1. Hipertensiunea arterială

Obiectiv: reducerea TA pînă la limita apariției hTA ortostatică (inclusiv la normotensivi) ar reduce atît progresia IRC, cît și morbimortalitatea cardiovasculară (reducerea TAd sub 85 mm Hg ar crește totuși mortalitatea în caz de cardiopatie ischemică asociată).

Dieta:
- restricție sodată la 4-6 g/24h (verificînd totodată complianța pacientului prin dozarea natriurezei);
- restricția consumului de alcool;
- interzicerea fumatului.

Tratamentul medicamentos:

A) Medicația de linia I: diuretice, inhibitori ECA, betablocante, calciumblocante.

Diureticele

Tiazidicele nu au eficiență în monoterapie decît la FG > 30 ml/min, dar pot fi folosite în asociere cu diureticele de ansă și în IRC avansată:

° FUROSEMID în doze mari (500-800 mg/24h), combinat cu METOLAZONĂ 5-20 mg/zi în cazurile refractare (în condiții de monitorizare: natriureză, raport U/Cr, kaliemie).

Efecte secundare posibile:
- deshidratare și depleție sodică (adăugînd un mecanism de insuficiență hemodinamică prerenală);
- hipokaliemie;
- ototoxicitate;
- nefrită interstițială.

Inhibitorii ECA

Sunt preferabili datorită reducerii asociate a proteinuriei, remodelării cardiace (scad HVS) și vasculare și efectului specific în IRC avansată în care SRAA este stimulat exagerat față de starea de hiperhidratare.

Efecte secundare negative:
- favorizează declinul funcției renale în caz de:
  - stenoză bilaterală de arteră renală (adesea ocultă, dar frecventă la fumători, coronarieni, DNID)
  - status hiperreninemic
  - unele nefropatii primitive (HTA malignă, sclerodermie, sindrom hemolitic uremic)
  - tratament concomitent cu AINS;
- hiperkaliemie severă la pacienții cu status hipo-RAA sau acidoză tubulară hipercloremică;
- agravarea acidozei metabolice;
- agravarea anemiei (determină scăderea sintezei de eritropoietină);
- reacții anafilactice (în special la hemodializați).

Precauții:
- întreruperea diureticului înaintea administrării dozei-test;
- se preferă IECA cu semiviață scurtă (Captopril);
- în caz de IRC avansată se mărește intervalul dintre prize (Captoprilul la 12-36h).

Betablocantele

Se pot folosi de primă intenție la:
- coronarieni;
- hipercatecolici (stimularea adrenergică crescută survine adesea în uremie = *disfuncția autonomă uremică*);
- sdr. QT lung.

Precauții speciale: spațierea dozelor la β-blocantele hidrosolubile cu excreție predominant renală (Atenolol, Sotalol, Nadolol).

Calciumblocantele

Deși eficiente în combaterea HTA, influența asupra progresiei IRC este controversată.

Sunt preferate:
- dihidropiridinele cu administrare zilnică unică și metabolizare hepatică (LACIDIPINA);
- VERAPAMILUL asociat cu inhibitori ECA.

Atenție la efectele inotrop-negative în caz de asociere cu betablocantele a calciumblocantelor non-dihidropiridinice!

B) Medicația de rezervă:

° CLONIDINA și HIDRALAZINA impun spațierea dozelor;

° MOXONIDINA;

° MINOXIDILUL este eficient în HTA greu de controlat, în special asociat după betablocante (pentru a preveni hiperreactivitatea simpatică compensatorie) și diuretice (pen-

Scanned with OKEN Scanner

tru a preveni retenţia hidro-salină compensatorie).
În IRC avansată (creatininemie > 4 mg/dl) este adesea necesară terapia combinată (pînă la tetraterapie).

C) In extremis: HEMODIALIZA.

Beneficii:
- control volemic optim;
- bilanţ sodic negativ;
- epurarea substanţelor presoare şi inhibitorilor NO-sintetazei.

D) De excepţie:
- paratiroidectomie (în hiperparatiroidismul sever, PTH are efect hipertensiv);
- nefrectomie.

E) În caz de urgenţă (encefalopatie):
° DIAZOXID bolus (300 mg i.v. administrat în 60");
° NITROPRUSIAT DE SODIU 0,5-10 μg/min în perfuzie i.v. sau NITROGLICERINĂ 3-5 μg/min în perfuzie i.v. (ambele sub monitorizarea TA);
° in extremis → HEMODIALIZĂ.

5.1.2. Cardiomiopatia uremică

Corecţia factorilor de risc potenţial reversibili: HTA, hiperhidratarea, acidoza, diselectrolitemia – în special hipocalcemia, deficitul de tiamină şi carnitină, controlul hiperparatiroidismului secundar (PTH fiind toxina cardiacă majoră!).

Tratamentul medicamentos:
- DIGITOXINĂ numai în caz de tahiaritmii supraventriculare (în doză mică: 0,07 mg/zi);
- inhibitori ECA în caz de insuficienţă cardiacă congestivă sau IM;
- CARVEDILOL (α+β-blocant) în caz de IC cu hipersimpaticotonie.

In extremis → *dializă cu bicarbonat sau hemofiltrare.*

5.1.3. Pericardita
- **paucilichidiană** → AINS (dar risc de decompensare renală) + antibiotice; optimă este hemodializa (heparine fracţionate, heparinizare regională sau, mai bine, dializă heparin-free);
- **cu tamponadă** → pericardiocenteză evacuatorie de urgenţă.

5.1.4. Ischemia coronariană şi aritmiile beneficiază de tratament standard (ca la non-renali), dar cu ajustarea dozelor pentru drogurile cu eliminare renală.

5.2. Tulburările metabolismului fosfocalcic

Prevenirea apariţiei osteopatiei renale şi a efectelor negative non-osoase ale hiperparatiroidismului secundar impun o monitorizare atentă (*v. Tabelul 48.3*).

Parametrul	Limite recomandabile	Frecvenţa
Calciul seric	2,2-2,6 (Ca total) mmol/l[1] 1,0-1,2 (Ca ionizat, preferabil) sau 9,5-10,5 mg/dl	Lunar
Fosfaţii	0,8-1,5(1,8) mmol/l sau 4,5-5,5 mg/dl	Lunar
Ca_3PO_4	< 5 mmol/l sau < 70 mg/dl	Lunar
Magneziul	0,8-1,3 mmol/l	Lunar[2]
Rezerva alcalină	22-27 mEq/l	Lunar
Fosfat. alcalină[3]	în funcţie de laborator	Lunar
PTH molecula intactă 1-84	1-6 pmol/l 10-65 pg/ml	Trimestrial /bianual
Calcitriolul	25-75 pg/ml	Anual
Aluminiul	< 60 μg/l	Anual[4]
Osteocalcina	3-8 μg/l, dep. de metodă	Opţional
Radiologic	vezi în text	Anual

Tabelul 48.3

[1] valoarea calciului depinde de nivelul albuminei serice, de aceea se va corecta valoarea obţinută, după formula:
Ca corectat (mmol/l) = Ca total (mmol/l) + 0,02 × [45 – albumina (g/l)];
[2] în cazul tratamentului cu săruri de magneziu;
[3] se vor determina concomitent TGP şi GGT pentru excluderea afecţiunilor hepatice;
[4] în absenţa administrării compuşilor pe bază de aluminiu.

Măsuri terapeutice:

1) Reducerea hiperfosforemiei (obiectiv prioritar):
- restricţie alimentară (lapte, brînză, conserve de carne şi peşte, sucuri sintetice);
- chelatori ai fosforului, administraţi intraprandial, de preferinţă:
  ° CARBONAT DE CALCIU 3-10 g/zi (corectează acidoza, bilanţ calcic pozitiv; atenţie la supradozaj!)
  ° ACETAT DE CALCIU 2-6 g/zi;
- dializă – in extremis (cea mai eficace).

2) Combaterea hipocalcemiei (obligatoriu *după* reducerea hiperfosforemiei, pentru a evita depozitele fosfo-calcice!):
- suplimentarea calciului cu CARBONAT DE CALCIU;
- derivaţi de vitamina D_3 (sub control bilunar al calcemiei şi fosforemiei).

3) Profilaxia hiperparatiroidismului secundar

Justificare:
– odată hiperplaziate, paratiroidele devin autonome;
– leziunile osoase severe sunt greu reversibile;
– PTH este o toxină uremică şi cardiacă majoră.

Măsuri:
- corectarea hiperfosforemiei şi hipocalcemiei (prin dietă + kelatori, la nevoie HIDROXID DE ALUMINIU administrat o perioadă scurtă);
- corectarea acidozei metabolice;
- CALCITRIOL (cu rol inhibitor al proliferării paratiroidiene şi al sintezei PTH): 0,125-0,250 μg/zi sub monitorizare (hipercalcemie/hipercalciurie, Ca × PO_4, echo renală pentru nefrocalcinoză – riscul este accentuat de administrarea concomitentă a tiazidicelor); se indică atunci cînd PTH > 2-3 × N (12-18 pmol/l); corecţia prealabilă

Scanned with OKEN Scanner

a hiperfosforemiei este necesară deoarece Calcitriolul mărește și absorbția intestinală de fosfați; administrarea se sistează atunci cînd PTH scade sub limita menționată mai sus (altfel apare boala osoasă adinamică);
- Vitamina D_3 nativ 500-1000 UI/zi (deficiența este frecventă).

4) Tratamentul hiperparatiroidismului manifest sever

Indicații (de obicei apare la hemodializați):
- PTH > 50 µmol/l (400 pg/ml);
- fosfatază alcalină crescută;
- Rx: osteitis fibrosa.

Măsuri:

1) CALCITRIOL în doze mari – 3-6 µg × 3/săptămînă în bolus i.v. (preferabil începînd cu 0,5 µg/bolus și crescînd treptat pentru a evita hipercalcemia și hiperfosfatemia).
Precauții:
   - prevenirea dezvoltării hiperfosforemiei (vezi mai sus), eventual adăugînd temporar hidroxid de aluminiu + creșterea eficienței dializei;
   - prevenirea dezvoltării hipercalcemiei, eventual reducînd Ca^{2+} în dializat;
   - controlul PTH la 6 săptămîni (trebuie să scadă cu 50%) și la 6-12 luni (trebuie să revină la normal), cu întreruperea calcitriolului cînd PTH < 20 pmol/l.

   N.B. Se poate folosi și CALCIDIOL, dar în doză dublă (rata transformării în calcitriol depinde de funcția hepatică).

2) Paratiroidectomie (PTx) în caz de (după Reichel, 1997, modificat):
   - hipercalcemie și/sau hiperfosfatemie refractară, cu PTH crescut peste 8 × N;
   - osteitis fibrosa severă refractară la tratament corect;
   - PTH > 8 × N după 8-12 săptămîni de tratament corect;
   - prurit rebel + PTH mult crescut + hipertrofie paratiroidiană (echo, CT);
   - calcificări metastatice severe.

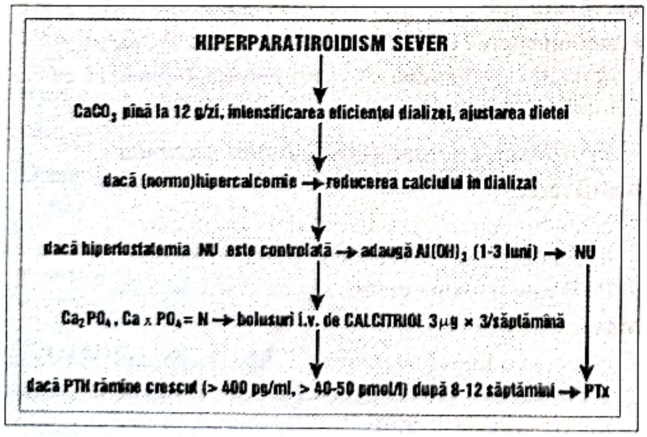


Figura 48.1
Algoritm de tratament al hiperparatiroidismului sever
(după Reichel, 1997)

5.3. Anemia

- cercetarea și eliminarea cauzelor concurente (deficit feric sau/și folic, deficit de vitamină B_{12}, pierderi oculte digestive, inflamație) ori de cîte ori Hb < 6 g/dl;
- transfuzia de masă eritrocitară (hematii spălate) se recomandă numai cînd Hb < 5 g/dl, mai ales în caz de ischemie viscerală (coronariană, cerebrală sau periferică) clinic manifestă sau insuficiență cardiacă; riscuri: infecții virale, sensibilizare la AgHLA, supraîncărcare cu fier, supresia eritropoiezei;
- administrare de fier (100 mg/zi) în caz de hiposideremie;
- acid folic (10 mg/zi) și vit. B_{12} (100 γ/săptămînă) în caz de macrocitoză;
- anabolizante proteice: DECANOAT NORTESTOSTERON 1 f/săptămînă i.m., L-CARNITINĂ;
- inițierea dializei (reduce toxinele uremice cu efect hemolitic);
- ERITROPOIETINĂ (rEpo-uman) 50-100 U/kgc s.c. × 3/săpt. pînă cînd Hb atinge 10-12 g/dl;
  Precauții:
  - monitorizare:
  - TA (efect prohipertensiv) zilnic
  - Ht săptămînal
  - status feric (sideremie, feritinemie, capacitate de saturație a siderofilinei, indice de microcitoză)
  - suplimentare cu fier (de preferat injectabil);
- transplant renal.

5.4. Diateza hemoragică

- corecția anemiei (pînă ce Ht > 30%);
- VASOPRESINĂ 0,3 µg/kgc în 100 ml NaCl 9‰ i.v. (în 30') sau s.c. sau 3 µg/kgc intranazal (efect după 30', cu durată de acțiune 8h);
- CRIOPRECIPITAT 10 u i.v. (durata de acțiune = 12-18h);
- ESTROGENI 0,6-3 mg/kgc/zi × 5 zile;
- VITAMINA C i.v. la sfîrșitul fiecărei ședințe de dializă 500 mg (1000 mg/zi la nedializați).

N.B. În caz de indicație absolută de inițiere a dializei se va practica heparinizare minimă sau se vor folosi heparine fracționate.

5.5. Tulburările digestive

- corectarea tulburărilor hidro-electrolitice și acido-bazice (hiponatremia, acidoza);
- corectarea rației proteice;
- igiena cavității bucale; tratamentul ulcerelor orale cu TRIAMCINOLON-unguent, BETAMETAZONĂ-spray;
- gargarisme cu BICARBONAT DE SODIU + GLICERINĂ BORAXATĂ + TETRACICLINĂ + STAMICINĂ;
- evitarea medicației emetizante (ex.: antibiotice) și administrarea de antiemetice: TIOPERAZINĂ, CISAPRIDĂ, METOCLOPRAMIDĂ (dar aceasta prezintă risc de tulburări extrapiramidale); in extremis – dializă;
- tratamentul antiulceros în caz de eroziuni sau ulcer gastric (ca la neuremici);
- evitarea medicației ulcerogene (corticoizi, AINS);
- măsuri hemostatice în caz de hemoragii gastrointestinale (ca la neuremici);
- corectarea anomaliilor de coagulare;

Scanned with OKEN Scanner

- antifibrinolitice: ACID TRANEXAMIC.

5.6. Tulburările neuro-psihice

- corectarea factorilor declanşatori:
  - hipertensiune arterială
  - tulburări hidro-electrolitice
  - toxice medicamentoase: anticolinergice, prometazinice, peniciline în doze mari, piperazinice, acid acetilsalicilic, acid nalidixic, barbiturice, sedative de sinteză, rauwolfia;
- dietă hipoproteică, exerciţii fizice adecvate;
- medicaţie profilactică: vitamine din grupul B, L-CARNITINĂ, ERITROPOIETINĂ, L-DOPA (100-300 mg/zi), BENSERAZIDE (25-50 mg/zi în caz de "sindrom al picioarelor neliniştite");
- miorelaxante, anticonvulsivante, antidepresive;
- program de dializă corect şi la timp iniţiat (dializa peritoneală este superioară hemodializei în tratamentul polineuropatiei uremice);
- transplant renal.

5.7. Infecţiile

Constituie un factor reversibil, dar extrem de important pentru progresia IRC în special prin febra care determină hipercatabolism, pierderi hidroelectrolitice, anorexie, greaţă şi vărsături.

5.7.1. Infecţiile urinare – alegerea antibioticelor (în funcţie de sensibilitatea germenilor) şi a regimului de administrare în funcţie de capacitatea funcţională renală sunt decisive (*Atenţie!* Nitrofurantoinul şi Acidul nalidixic sunt contraindicate la clearance de creatinină sub 30 ml/min).

5.7.2. Infecţiile respiratorii – se preferă Penicilina, Doxiciclina, Eritromicina (*Atenţie* la antibioticele cu eliminare renală atunci cînd se impune asocierea lor!).

5.7.3. Flebitele membrului superior – cruţarea "capitalului venos" prin evitarea pe cît posibil a perfuziilor şi puncţiilor venoase frecvente, traumatizante, precum şi a injectării substanţelor iritante (venele vor fi necesare confecţionării fistulelor arterio-venoase la iniţierea programului de hemodializă).

5.8. Pruritul

- igiena corectă folosind săpun cu pH neutru şi creme hidratante (70% apă);
- controlul metabolismului fosfocalcic şi al hiperparatiroidismului secundar;
- expunere la ultraviolete;
- antihistaminice.

5.9. Disfuncţia sexuală şi reproductivă

- evitarea sarcinii (risc major materno-fetal);
- tratamentul menometroragiilor cu estrogeni + progestative + combaterea diatezei hemoragice;
- tratamentul tulburărilor de dinamică sexuală la bărbaţi – psihoterapie, eritropoietină (pentru corecţia anemiei), bromocriptină (scade prolactinemia).

5.10. Tulburările metabolice *(v. 1.2.4., 1.2.5., 1.2.6.)*

6. TRATAMENTUL DE SUPLEERE

OBIECTIVE:

1) suplinirea funcţiei excretorii a rinichilor (eliminarea cataboliţilor azotaţi) – dializa asigură estimativ 10-20 ml/min echivalent de clearance de creatinină a rinichiului nativ;
2) eliminarea apei şi corijarea compoziţiei electrolitice şi acido-bazice a sîngelui.

Indicaţii absolute:

1. pericardita;
2. tulburările neuro-psihice;
3. hiperhidratarea cu EPA, PVC > 16 cm H_2O şi/sau HTA severă refractare la tratamentul conservator, în special în context oligo-anuric;
4. diateza hemoragică;
5. intoleranţa digestivă persistentă;
6. malnutriţia severă;
7. osteodistrofia renală atestată radiologic;
8. creatinina > 12 mg/dl sau ureea > 100 mg/dl;
9. dezechilibrele hidro-electrolitice majore, cu risc vital, dificil de corectat prin tratamentul conservator:
   - hiperkaliemie > 6,5 mEq/l
   - hipernatremie > 160 mEq/l
   - hiponatremie < 120 mEq/l (+ hiperhidratare)
   - hipocloremie < 80 mEq/l
   - acidoză metabolică cu bicarbonaţi < 15 mEq/l
   - alcaloză metabolică cu bicarbonaţi > 40 mEq/l.

Indicaţii relative (Hakim, 1995):

- tulburări minore ale memoriei şi ale funcţiei cognitive;
- neuropatie periferică incipientă;
- prurit persistent;
- echilibru fosfo-calcic dificil de controlat;
- anorexie, scăderea spontană a aportului proteic sub 0,8 g/kgc/zi;
- scăderea albuminei serice sub 4 g/dl;
- scădere ponderală, scăderea masei musculare;
- anomalii ale complementului, imunoglobulinelor, apărării celulare.

Criterii practice:

- stadiul IRC;
- natura afecţiunii renale;
- existenţa unor complicaţii sau boli asociate;
- vîrsta bolnavilor;
- starea vaselor periferice;
- starea psihică;
- situaţia familială;
- situaţia profesională;
- disponibilitatea centrului de dializă pentru includerea în program.

Scanned with OKEN Scanner

Iniţierea programului de hemodializă ar trebui (ideal) să fie realizată la pacienţi aflaţi de mai mult timp în urmărirea serviciului de nefrologie şi pregătiţi psihic şi fizic pentru începerea acestui tratament:

- ♦ tratament conservator corect care să evite apariţia HTA, a tulburărilor metabolismului fosfo-calcic şi denutriţiei;
- ♦ capital vascular în bună stare (prin evitarea punctiilor venoase), realizarea fistulei arterio-venoase şi maturizarea acesteia (prin dezvoltarea venei şi arterializarea ei).

Cele mai bune rezultate se obţin, cu excepţia bolilor de sistem, la pacienţii tineri care pot să-şi reia activitatea profesională. Cînd capacităţile intelectuale şi condiţiile socio-economice permit hemodializa sau dializa peritoneală la domiciliu, se reuşeşte o perfectă reinserţie familială şi socio-profesională.

6.1. Hemodializa

Dializa extracorporeală (hemodializa) este o metodă de epurare extrarenală bazată pe principiul punerii în contact prin intermediul unei membrane semipermeabile a unui ***flux sanguin*** ce urmează a fi epurat cu un ***flux lichid*** (de dializă) a cărui compoziţie este asemănătoare cu a plasmei umane. La nivelul acestei membrane semipermeabile se vor produce schimburi uni- sau bidirecţionale între cele două medii fluide datorită următorilor factori:

- ◊ diferenţele de concentraţie între sînge şi soluţia de dializă;
- ◊ diferenţele de presiune dintre cele două fluide;
- ◊ proprietăţile speciale ale membranei semipermeabile (dializorului).

Procese fizico-chimice care intervin în hemodializă:

1º difuziunea;
2º osmoza;
3º ultrafiltrarea.

Rinichiul artificial este un ansamblu de elemente mecanice care cuprind:

1) circuitul sanguin extracorporeal;
2) membrana de dializă (dializorul);
3) circuitul dializatului (lichidului de dializă).

Odată începută, hemodializa trebuie continuată neîntrerupt într-un ritm de 2-3 şedinţe săptămînal (totalizînd cca 12-15 ore/săptămînă).

Abordul vascular

Este o problemă esenţială pentru realizarea unei dialize corecte, deoarece trebuie să asigure un debit sanguin minim de 200-250 l/min, iar accesul la abord trebuie să fie uşor şi confortabil pentru bolnav; se poate realiza prin:

- *cateterizarea vaselor mari* – permite un abord vascular temporar (sub 1 lună), imediat utilizabil; se foloseşte un cateter de silicon radio-opac plasat în vena jugulară (mai rar subclavie sau femurală) prin metoda Seldinger; tunelizarea subcutanată a cateterelor permite menţinerea acestora perioade mai îndelungate (luni, ani);
- *şuntul Scribner* realizează o anastomoză externă percutană arterio-venoasă prin intermediul unui sistem tubular montat la nivelul gambei sau antebraţului; este recomandabil la pacienţii care necesită mai multe şedinţe de dializă şi au un pat vascular abordabil;
- *fistula arterio-venoasă Cimino-Brescia* este metoda cea mai utilizată şi constă în realizarea unei anastomoze vasculare subcutanate între o arteră a antebraţului (braţului, coapsei) şi o venă din vecinătate care va fi astfel perfuzată cu un debit crescut; accesul la vase se realizează prin puncţie transcutană, locurile de puncţionare închizîndu-se rapid după sfîrşitul şedinţelor de hemodializă;
- *protezele arterio-venoase sintetice* (PTFE, Goretex etc.) se realizează acolo unde stofa vasculară nu permite realizarea unei anastomoze arterio-venoase directe.

Circuitul sanguin extracorporeal

Este alcătuit din pompa de sînge şi tubulatură (liniile sanguine).

În cursul şedinţelor de hemodializă, sîngele este heparinat printr-o seringă cu debit constant; hipocoagulabilitatea astfel obţinută nu este total lipsită de inconveniente (la pacienţii cu diateze hemoragice sau retinopatie diabetică), dar dispare în cîteva ore.

Acest circuit este prevăzut cu numeroase sisteme de supraveghere automatică pentru debit, presiune sanguină, temperatură, conductivitate şi detectarea prezenţei aerului.

Dializorul

Este o membrană celulozică semipermeabilă care separă sîngele de baia de dializă. Se folosesc numeroase tipuri de membrane care diferă prin grosime, coeficient de filtrare pentru diferite molecule (în funcţie de mărimea moleculelor şi porilor pe care îi traversează).

Membranele semipermeabile au următoarele proprietăţi:

- – impermeabile pentru elemente celulare (celule sanguine, proteine, virusuri, bacterii);
- – permeabile pentru molecule de dimensiuni mici (ioni, apă, uree, creatinină, acid uric, glucoză, aminoacizi);
- – permeabile limitat pentru molecule de dimensiuni medii, cu dializanţă redusă (care pot fi responsabile de o serie de complicaţii: polinevrită, pericardită, posibil encefalopatie de dializă).

Există două *tipuri de dializoare*:

- ❑ în plăci;
- ❑ cu capilare.

Lichidul de dializă (dializantul)

Se obţine prin amestecul dintre o soluţie concentrată de electroliţi cu apă demineralizată (pentru debarasare de aluminiu şi calciu). Baia de dializă este furnizată de un generator automatic, compoziţia sa fiind apropiată de cea a lichidului extracelular.

În IRC în stadiul de uremie depăşită, bolnavii se află de obicei în echilibru hidro-electrolitic dacă se respectă programul de dializă şi dieta, de aceea se pot folosi soluţii standardizate: Na^+ = 135 mEq/l, K^+ = 1,5-2 mEq/l, Ca^{2+} = 3,5 mEq/l, Cl^- = 107 mEq/l, acetat = 38 mEq/l sau bicarbonat.

Tipurile de hemodializă

Există numeroase varietăţi de sisteme de hemodializă: hemodializa standard, dializa secvenţială, hemofiltrarea, hemodiafiltrarea, hemoperfuzia, diferenţele provenind din

Scanned with OKEN Scanner

tipul membranei (în primul rînd coeficientul de ultrafiltrare), durata dializei, debitele utilizate etc.

Dieta pacientului dializat

- raţia proteică va fi normală (cca 1-1,2 g/kgc); în cazul dializei peritoneale, regimul va fi mai bogat în proteine pentru a compensa depleţia de albumină prin peritoneu;
- aportul de sare şi apă va fi restrîns, astfel încît între două şedinţe de dializă, bolnavul să nu cîştige în greutate mai mult de 2% din greutatea ideală!
- aportul de potasiu va fi controlat prin dietă, folosind la nevoie răşini schimbătoare de ioni;
- aportul de fosfor va fi restrîns, administrîndu-se la nevoie geluri de aluminiu;
- aportul de calciu trebuie suplimentat, asociind derivaţi ai vitaminei D: CALCITRIOL sau ALFACALCIDOL.

Contraindicaţiile hemodializei

A. Absolute:

- alergia la heparină;
- imposibilitatea efectuării abordului vascular.

B. Relative:

- neoplazii;
- boli psihice majore;
- diateze hemoragice (prin alte mecanisme decît IRC), accidente vasculare cerebrale hemoragice;
- pacienţi/patologii cu instabilitate hemodinamică pronunţată.

Complicaţiile hemodializei:

1) Mecanice
   - trombi (heparinizare ineficientă);
   - embolie gazoasă.
2) Acces vascular compromis
   - şunturi a-v:
     - suprainfecţii
     - tromboze
     - sîngerări
     - eroziuni cutanate în jurul zonei de inserţie;
   - fistulele a-v:
     - lipsă de maturizare
     - infecţii (mai rare ca în cazul şunturilor)
     - trombozare
     - stenozare
     - furt vascular cu compromiterea irigaţiei membrului
     - anevrisme
     - decompensare cardiacă.
3) Hemodinamice
   - hTA (prin depleţie volemică excesivă sau depresie a contractilităţii miocardice);
   - aritmii;
   - tamponadă cardiacă;
   - accidente vasculare coronariene sau cerebrale (mai ales la vîrstnici şi diabetici).
4) Pulmonare
   - hipoxemie tranzitorie (prin hipoventilaţie consecutivă trecerii CO_2 în dializat);
   - microembolii (agregate leucocitare prin activarea complementului).
5) Neurologice
   - tulburări de echilibru + cefalee, greaţă, vărsături, letargie (apărute consecutiv deplasării hidroelectrolitice rapide şi ameliorate la reducerea vitezei fluidului + administrare de manitol);
   - "demenţa dializatului" (+ dizartrie şi mioclonii) cauzată de Al^{3+} (poate fi prevenită prin dezionizarea apei, chelatori nealuminaţi, desferoxamină); in extremis → transplant renal.
6) Infecţioase (prin compromitere imunologică)
   - septicemii cu punct de plecare cutanat sau vascular, în special cu stafilococ (Vancomicina, avînd eliminare renală şi fiind nedializabilă, este antibioticul de elecţie);
   - infecţii post-transfuzionale cu HIV, virus hepatitic B sau C, citomegalovirus.
7) Metabolice
   - hiperglicemie;
   - hipercolesterolemie;
   - hipertrigliceridemie;
   - amiloidoză.
8) Artropatie de dializă

Evoluţia pe termen lung depinde de

- starea pacientului în momentul începerii programului de dializă, prognosticul fiind rezervat în caz de:
  - HTA veche, cu complicaţii vasculare coronariene sau cerebrale
  - boli sistemice
  - amiloidoză
  - diabet zaharat
  - tulburări psihice
  - malnutriţie;
- complianţa pacientului;
- eficienţa dializei ca metodă de epurare şi ca principală metodă de control a statusului hidric/hemodinamic.

N.B. 1) Corectarea anemiei prin hemodializă este ineficientă, probabil datorită insuficienţei secreţiei de eritropoietină şi prezenţei inhibitorilor circulanţi ai acesteia.

2) Pot persista semne de hiperparatiroidism secundar, osteomalacie prin intoxicaţie cu aluminiu, osteoartropatie de dializă şi amiloidoză.

3) persistenţa HTA la unii pacienţi s-ar explica prin secreţie inadecvată de renină şi impune tratament cu inhibitori ECA, betablocante, miovasculorelaxante.

Mortalitatea anuală a dializaţilor cronici este de cca 8-10%. Principala cauză este reprezentată de mortalitatea cardiovasculară (peste 50%!).

Totuşi, în momentul de faţă, o hemodializă eficientă din toate punctele de vedere asigură o supravieţuire de peste 20 de ani, cu o bună calitate a vieţii.

6.2. Dializa peritoneală

Foloseşte ca membrană semipermeabilă seroasa peritoneală; se poate efectua şi la domiciliu (DPCA = dializa peritoneală continuă ambulatorie). Accesul la peritoneu se

Scanned with OKEN Scanner

realizează printr-un cateter suplu, elastic, inserat printr-o minimă intervenție chirurgicală.

Soluțiile pentru DP au o compoziție asemănătoare soluțiilor pentru HD, dar prezintă o osmolaritate mai mare (pentru a putea extrage lichidul extracelular) realizată cu ajutorul glucozei. Lichidul de dializă (livrat în pungi de 2000 ml) este perfuzat în peritoneu, realizîndu-se o ascită artificială care, după un interval de 6h, este evacuată prin gravitație; sunt necesare minimum patru asemenea cicluri zilnice pentru a obține o epurare de o calitate similară cu aceea a HD.

DP prezervă un timp mai îndelungat funcția renală reziduală și diureza restantă și este mai eficace comparativ cu HD în îndepărtarea unor deșeuri azotate care traversează mai greu membranele de HD (molecule de dimensiuni medii incomplet identificate, dar care participă la toxicitatea uremică). Aceasta ar explica de ce anemia din IRC este mai bine corijată prin DP decît prin HD.

Riscul major al metodei rămîne peritonita favorizată de manevrele iterative de reînnoire a lichidului.

DPCA este mai puțin eficientă în ansamblu, odată cu dispariția funcției renale reziduale, decît HD.

Dializa peritoneală (efectuată la domiciliu sau în ambulator) este rezervată îndeosebi subiecților vîrstnici, fragili, la care fluctuațiile volemice proprii hemodializei și heparinizarea reprezintă riscuri care trebuie evitate; de asemenea, la diabeticii insulino-dependenți se preferă tot DP. În prezent, DPCA tinde să devină metodă de elecție la subiecții care vor beneficia rapid de un transplant (inclusiv tinerii!), metoda menținînd funcționalitatea căilor urinare excretorii și a vezicii urinare.

Dieta este asemănătoare ca la hemodializați, dar aportul proteic va fi mai mare pentru a corecta pierderile peritoneale de albumină.

6.3. Transplantul renal

Reprezintă metoda ideală în tratamentul IRC.

Avantaje:

- excreția substanțelor azotate;
- păstrarea homeostaziei mediului intern;
- corectarea tulburărilor endocrine și metabolice;
- oprirea evoluției sau vindecarea osteodistrofiei renale; prevenirea complicațiilor prin depunere de amiloid;
- pentru femeia tînără – speranța unei sarcini.

Succesul transplantului depinde de următorii factori:

- perioada (mai mică sau mai mare) de timp în care receptorul a fost expus complicațiilor IRC;
- calitatea rinichiului transplantat (provenit de la un subiect a cărui stare de sănătate anterioară nu este de obicei suficient cunoscută și a cărui prelevare este efectuată adesea în condiții precare);
- tratamentul corticoterapic și imunodepresiv (indispensabil prevenirii reacției de rejet) care deprimă mecanismele de apărare antiinfecțioase/anticanceroase, expunînd la numeroase complicații.

Contraindicațiile transplantului (Hakim, 1995):

- subiect extrem de non-compliant, comportament psihotic sau refuzul pacientului;
- vîrsta peste 70 de ani;
- absența vascularizației adecvate pentru anastomozarea grefei;
- infecție sistemică nerezolvată;
- neoplazii;
- afectare cardiacă (IC), hepatică (ciroză) sau respiratorie severă;
- hepatită cronică activă virală C;
- patologie necorectabilă de tract urinar inferior;
- obezitate morbidă;
- oxaloză primitivă;
- vasculite;
- glomerulonefrită activă.

În final, pentru o corectă evaluare a celor trei metode de supleere renală, prezentăm rezultatele comparative ale transplantului renal, ale HD și ale DPCA (după Schrier, 1990, modificat):

	SURSA	Grefă funcțională		Supraviețuitori	
		% la 1 an	% la 5 ani	% la 1 an	% la 5 ani
TRANSPLANT	Donator înrudit HLA-identic	93	85	98	98
	Donator înrudit 1-haplotip HLA identic	85	75	97	86
	Cadaveric	80	50	92	85
HD la domiciliu, de lungă durată (8h/ședință)		–	–	95	81-93! (în funcție de nivelul TA medii)
HD standard		–	–	88	65
DPCA		–	–	83	50

Tabelul 48.4

Scanned with OKEN Scanner

49. CANCERUL RENAL

DEFINIŢIE: neoplazie cu punct de plecare în celulele epiteliului nefronului (mai frecvent al tubului contort proximal).

IMPORTANŢĂ:

- 3% din totalitatea neoplaziilor adultului;
- 97% din cancerele renale sunt adenocarcinoame;
- 9000 de decese/an în SUA.

RAPEL ANATOMO-PATOLOGIC

Forme histopatologice:

- ♦ tipul clasic cu celule clare;
- ♦ tipul cu celule granulare;
- ♦ tipul cu celule fusiforme (sarcomatoide).

Forme rare:

- ✧ nefroblastom (tumora Wilms) – la copii;
- ✧ sarcom;
- ✧ limfom.

Evoluţia este capricioasă, imprevizibilă, rămînînd localizat o lungă perioadă.

Diseminarea metastatică poate apărea la mulţi ani după o perioadă indoloră de la ablaţia tumorii primare. Metastaze hematogene: 1) pulmon; 2) os; 3) creier; 4) ficat.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

1.1.1. Factorii de risc predispozanţi

- sexul masculin (B/F = 2/1);
- fumatul;
- AgHLA: BW44 şi DR8;
- anomalii renale:
  - rinichiul "în potcoavă"
  - rinichiul polichistic
  - boala Hippel-Lindau.

1.1.2. Sindroamele paraneoplazice asociate (dispar la ablaţia tumorii în absenţa metastazelor)

- febră inexplicabilă (20%);
- HTA hiperreninemică (20-40%);
- eritrocitoză (3-4%) prin secreţie ectopică de eritropoietină;
- trombocitoză;
- hipercalcemie (5%) de obicei în diseminările metastatice osoase;
- sindrom Stauffer (disfuncţie hepatică)
  - hepatomegalie
  - hipoalbuminemie
  - α_2-globuline ↑
  - TGP ↑
  - FA serică ↑
  - TP ↑ (IQ ↓)

  } în absenţa metastazelor hepatice
- amiloidoză;
- tromboflebită;
- sindrom Cushing;
- obstrucţia venei cave inferioare;
- sindrom Budd-Chiari;
- varicocel stîng;
- galactoree;
- reacţie leucemoidă.

N.B. Datorită manifestărilor proteiforme şi sediului metastazelor evoluţia este bizară ("tumora internistului").

1.1.3. Examenul clinic

Triada caracteristică – 10% din cazuri (tumori avansate)
1) masă tumorală palpabilă în flanc (tardiv)
2) durere continuă în flanc (50% din cazuri)
3) hematurie macroscopică (60% din cazuri)

- **hematuria macroscopică** totală, spontană, intermitentă

Scanned with OKEN Scanner

este lipsită de fenomene colicative asociate (cu excepția blocajului ureteral cu cheaguri de sînge);
- **durerea continuă** în flanc apare în 50% din cazuri, cu caracter colicativ;
- **tumora palpabilă** este plasată retroperitoneal, de regulă mascată la percuția abdominală datorită hipersonorității colonice;
- **scăderea ponderală** (30% din cazuri) este asociată cu **inapetența**;
- **paloarea** (40% din cazuri) – prin anemie;
- **edemul la membrul inferior** – semn de invazie locală cu compresie venoasă și blocaj limfatic;
- **varicocelul stîng** (3% din cancerele renale stîngi) – se produce prin același mecanism.

N.B. Asocierea ***anemie + febră + hematurie***, deși rară, este foarte sugestivă pentru cancerul renal.

1.1.4. Datele biologice

- VSH accelerată (prin disglobulinemie);
- anemie (inflamatorie și posthemoragică);
- creșterea fibrinogenemiei (> 4 g/l);

1.1.5. Datele imagistice

1.1.5.1. Radiografia renală simplă rareori relevă calcificări tumorale, imagini rotunde, multiple sau modificări de contur.

1.1.5.2. Urografia intravenoasă indică dezorganizarea structurilor pielo-caliceale, deformările ureterale, starea funcțională a rinichiului suspect (uneori "mut" urografic consecutiv invaziei parenchimului) și a celui controlateral.

1.1.5.3. Computer-tomografia constituie metoda cea mai sensibilă (97%), relevînd o formațiune de aspect heterogen, rău delimitată, cu eventuală invazie a structurilor vecine + extensia ganglionară și loco-regională (capsula renală, grăsimea perirenală, peretele abdominal).

1.1.5.4. Echografia permite identificarea tumorilor solide și diferențierea acestora de chiști, dilatații pielo-caliceale, tumori necrozate; aspectul obișnuit: masă solidă, heterogenă (predominant hipoechogenă și fără ecou posterior); în plus, se poate vizualiza extensia ganglionară hilară și lomboaortică, precum și extensia venoasă.

1.1.5.5. Arteriografia și-a diminuat rolul diagnostic deși, tumora fiind hipervascularizată, oferă semne prețioase: amputația arterelor mici și microvascularizație anarhică.

1.1.5.6. Cavografia – utilizată pentru identificarea trombilor tumorali la pacienții cu mase tumorale mari – a cedat locul explorării RMN.

1.1.5.7. RMN, la fel de performantă ca și computer-tomografia în aprecierea extensiei locale, în special a celei vasculare, este utilă în evaluarea pacienților candidați la cura chirurgicală.

1.1.5.8. Nefrograma izotopică cu ^{99m}Tc-DMSA (acid dimercaptosuccinic) poate diferenția tumora de pseudotumori.

În general, UIV + nefrotomografie rămîne investigația de primă intenție (identificînd 75% din masele renale), echografia diferențiind apoi tumorile solide (cu perete neregulat) de chiști (cu pereți netezi și fără zone echogene interne); în caz de tumori solide sau dubiu, se recurge și la computer-tomografie sau nefrogramă izotopică.

La pacienții simptomatici, computer-tomografia poate constitui investigația de primă intenție, fiind concludentă în 95% din cazurile de cancer renal.

Cazurile în care explorarea CT rămîne neconcludentă (5%) sunt investigate arteriografic:
- formațiunile avasculare se puncționează (necesită confirmare histopatologică);
- formațiunile cu neovascularizație se recomandă pentru laparotomie (R.D. Williams, 1993).

Echografia tinde însă să fie practic investigația de primă intenție, descoperirea formațiunii renale fiind uneori fortuită.

1.2. Confirmarea diagnostică – **examenul histopatologic** este unicul care certifică diagnosticul prin:
- **PBR** (puncția biopsie renală) – biopsie aspirativă percutană, cu ac gros, a masei tumorale;
- **laparotomie exploratorie cu biopsie** sau chiar **nefrectomie** (cînd masa tumorală nu poate fi definită prin metode neinvazive).

2. DIAGNOSTICUL EXTENSIEI (stadializare)

CT, radiografia toracică și scintigrafia osoasă sunt obligatorii și, de obicei, suficiente. Stadializarea permite alegerea conduitei terapeutice și evaluarea prognostică; se face prin sistemul *TNM* al UICC din 1987:

T = tumora primară

T0 = fără tumoră renală clinică evidentă;
Tx = tumoră care nu poate fi identificată;
T1 = tumoră limitată la rinichi, cu $\varnothing_{mx.} \leq 2{,}5$ cm;
T2 = tumoră limitată la rinichi, cu $\varnothing_{mx.} > 2{,}5$ cm;
T3 = tumoră cu invazie perirenală sau între marile vase;
T4 = tumoră extinsă dincolo de fascia Gerota.

N = afectarea ganglionilor regionali

Nx = ganglioni care nu pot fi identificați;
N0 = fără ganglionii invadați;
N1 = un singur ganglion invadat, cu $\varnothing \leq 2$ cm;
N2 = un singur ganglion invadat, cu $\varnothing > 2$ cm, dar ≤ 5 cm sau multipli ganglioni cu $\varnothing \leq 5$ cm;
N3 = ganglioni cu $\varnothing > 5$ cm.

M = metastaze la distanță

Mx = metastaze care nu pot fi determinate;
M0 = absența metastazelor;
M1 = cu metastaze la distanță.

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea stadială TNM a cancerului renal

Stadiul	T	N	M	Suprav. la 5 ani postoperator
I	T1	N0	M0	60-70%
II	T2	N0	M0	50-65%
III	T1	N1	M0	15-35%
	T2	N1	M0	
	T3a	N1	M0	
	T3b	N0-1	M0	
IV	T4	orice N	M0	0-5%
	orice T	N2-3	M0	
	orice T	orice N	M1	

Factorii prognostici

Supraviețuirea la pacienții netratați este de sub 5% la 3 ani și sub 2% la 5 ani; aceasta depinde de:

a) **invazia locală** și mărimea tumorii; tumorile cu ∅ < 3 cm dau rar metastaze la distanță;

b) **extensia nervoasă** (asociată cu un prognostic nefavorabil);

c) **extensia ganglionară și prezența metastazelor:**
- N0 și T1-2 < 5 cm → supraviețuirea la 5 ani = 95%
- T2 > 5 cm → supraviețuirea la 5 ani = 60%
- N+ → supraviețuirea la 5 ani < 10%
- M+ → supraviețuirea la 5 ani = 0%;

d) **starea generală** în momentul diagnosticării este un factor prognostic semnificativ, pacienții cu status de performanță crescut supraviețuind mai mult.

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAȚIILOR

3.1. Invazia de vecinătate
- invazia ganglionilor locali;
- tromboza venei renale și a VCI;
- invazia suprarenalei homolaterale.

3.2. Metastazele la distanță – pulmon și os (cele mai frecvente), creier.

4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

4.1. Tumorile maligne primare
- sarcomul;
- nefroblastomul (tumora Willms);
- carcinomul urotelial (din sistemul de colectare urinar).

4.2. Tumorile maligne secundare
- carcinoame sau sarcoame (prin extensie din vecinătate)
  - suprarenalian
  - retroperitoneal
  - pancreatic
  - colic;
- limfoame;
- metastaze de la un cancer pulmonar, gastric, mamar.

4.3. Cancerele de vecinătate (cecal)

4.4. Tumorile renale benigne
- adenom;
- hemangiom;
- mezoblastonefrom;
- leiomiom;
- angiomiolipom/hamartom;
- oncocitoma.

4.5. Chistul hidatic

4.6. Chistul renal

În caz de dubiu este necesară explorarea chirurgicală (laparotomie exploratorie) + control histopatologic.

Atenție! Orice tumoră solidă renală trebuie considerată cancer pînă la proba histopatologică contrarie.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

1.1. Nefrectomia radicală presupune evidarea lojei renale (rinichi, suprarenală, grăsime perirenală, ureter, ganglioni hilari) și constituie tratamentul de bază al stadiilor I, II și III. Se preconizează și în boala metastatică, deoarece evoluția locală determină complicații (dureri, hemoragii); în plus, există fenomenul de involuție a metastazelor după înlăturarea tumorii primare (0,8% din cazuri!); riscul operator la pacienții în acest stadiu este de 2%.

1.2. Nefrectomia parțială este utilizată doar uneori, în tumorile mici, periferice.

1.3. Limfadenectomia lombo-aortică (de la diafragm la bifurcația aortică) nu are un rol terapeutic atestat, deși permite o stadializare precisă, cu valoare prognostică, a extensiei tumorale.

1.4. Cavotomia + trombectomie – în caz de invazie a venei cave inferioare.

1.5. Ablația metastazelor se practică atunci cînd acestea sunt solitare și apar la mn. 2 ani postnefrectomie.

1.6. Embolizarea arterială renală a fost preconizată în cazurile inoperabile, pentru tratamentul hematuriei sau durerii dificil de controlat.

2. RADIOTERAPIA

Carcinomul renal fiind radiorezistent, în stadiile precoce radioterapia nu are un rol stabilit. Paleativ, se poate folosi pentru controlul:

1) durerii și hemoragiei – radioterapia tumorii primare;

2) simptomelor date de metastazele cerebrale și osoase.

Scanned with OKEN Scanner

3. CHIMIOTERAPIA CITOSTATICĂ SISTEMICĂ

Nu are eficienţă terapeutică clară; doar VINBLASTINA şi fluoropiridinele (5-FLUOROURACILUL şi FLOXOURIDINA) au răspunsuri tumorale limitate (15-20%). Cauze:

- supraexpresia *proteinei p170*
- *glutation-S-transferaza*
- dereglarea secreţiei *topoizomerazei-2*.

N.B. Carcinoamele tranziţionale ale pielonului şi vezicii urinare răspund la chimioterapie: CISPLATIN, ADRIAMICINĂ, METOTREXAT, CICLOFOSFAMIDĂ, 5-FLUOROURACIL.

4. HORMONOTERAPIA

Derivaţii progesteronici au fost propuşi în tratamentul cancerelor metastatice în urma descoperirii receptorilor estrogenici la nivelul adenocarcinomului renal:

° **MEDROXIPROGESTERON-ACETAT** (Depot-Provera) i.m. 500 mg/săptămînă × 4 săptămîni, apoi 500 mg/lună sau

° **MEGESTROL-ACETAT** (Megace) 40-80 mg/zi p.o.

Rata răspunsului este sub 15%, fără influenţarea duratei de supravieţuire.

5. IMUNOTERAPIA ADAPTATIVĂ (aflată în faza de cercetare clinică)

° **INTERFERONUL-α** (Roferon, Intron, Welferon)

Mecanism de acţiune:

- imunomodulator al imunităţii celulare (creşte activitatea macrofagelor şi a NK);
- antiproliferativ pentru celulele tumorale (prelungeşte fazele ciclului celular).

Mod de administrare: 5-18 mil UI/m²/zi × 3/săptămînă s.c. (1 fl = 3 mil UI).

Eficacitate: rată de răspuns 15-20% (în special în cazul metastazelor intratoracice); nu determină nici regresie tumorală completă, nici prelungirea supravieţuirii.

Efecte secundare: sindrom pseudogripal (astenie, febră, artromialgii, anorexie, greaţă, vărsături, diaree, somnolenţă, tulburări ale hemostazei).

° **INTERLEUKINA-2** – citokină secretată de LyT ca răspuns la activarea de către macrofag prin intermediul Interleukinei 1

Mecanisme de acţiune antitumorală:

- stimularea efectului citotoxic al LyT citotoxice;
- stimularea şi proliferarea celulelor NK;
- activarea Ly care infiltrează tumora;
- activarea funcţiei citotoxice a Ly circulante către celulele tumorale;
- declanşarea unei cascade de citokine antitumorale (IFN-γ, TNF).

Mecanisme de acţiune antitumorală:

- asocierea cu *Interferonul* permite reducerea dozei pentru a scădea efectele secundare: 6 mil UI/m²/zi i.v. în perfuzie × 4 zile/săptămînă × 8 săptămîni;
- asocierea cu *LAK (Ly killer activate)* sau cu *Ly din infiltrarea tumorală* ar creşte eficienţa (25-35% răspuns tumoral, dintre care 3-5% răspunsuri complete cu durată semnificativă, dar fără prelungirea probată a supravieţuirii.

Efecte secundare:

- hematologice: anemie, trombocitopenie;
- greaţă, vărsături;
- HTA, edeme;
- febră, frisoane.

6. ALTE DIRECŢII DE CERCETARE

- anticorpi monoclonali;
- vaccinuri: BCG, *Corynebacterium parvum*;
- terapie genică inserţională.

Scanned with OKEN Scanner

50. ANEMIILE

DEFINIŢIE: sindrom determinat de scăderea hemoglobinei funcţionale*) circulante conţinută în globulele roşii (GR), ca urmare a unui dezechilibru între producţia acestora şi pierderea/distrugerea lor.

*) Hemoglobina funcţională poate fi scăzută, în ciuda unei cantităţi de hemoglobină normală sau chiar crescută, cînd aceasta este parţial blocată (carboxi-Hb, met-Hb, sulf-Hb).

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

În mod normal, se produce şi se distruge/pierde o cantitate echivalentă de GR (respectiv de Hb), menţinîndu-se un echilibru. Producţia de GR este continuă pentru a suplini pierderile normale consecutive distrugerii GR îmbătrînite sau fragilizate şi micilor hemoragii inerente (menstruaţie, micro-traumatizări ale mucoasei digestive etc.).

Dovada funcţiei normale de regenerare a măduvei osoase sunt elementele tinere din circulaţie – **reticulocitele** (N = 1-5% din GR, ≈ 50.000-150.000/mm³ în valoare absolută). Numărul acestora scade în cazul anemiilor prin defect de producţie şi creşte în cazul anemiilor prin pierderi sau distrugeri periferice ale GR. În cazul unei producţii neafectate, măduva osoasă poate compensa pierderi de 7 × N. *Reticulocitoza fără anemie* este singurul martor al unei pierderi/distrugeri compensate.

Anemia este consecinţa decompensării funcţiei de hematopoieză, fie izolat pe linia roşie, fie în cadrul unei pancitopenii (decompensarea întregii hematopoieze).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

1.1.1. Semne consecutive reducerii capacităţii sîngelui de a transporta O_2 la ţesuturi:

a) nervoase:
- ameţeli
- cefalee
- astenie
- apatie sau agitaţie

b) cutanate:
- paloare
- tulburări trofice ale pielii şi fanerelor

c) mucoase:
- glosită
- keilită
- gastrită atrofică

1.1.2. Semne şi simptome determinate de mecanismele compensatorii:

a) cardio-vasculare:
- sindrom hiperkinetic:
  - tahicardie, palpitaţii
  - sufluri sistolice cardiace
  - puls capilar
  - creşterea vitezei de circulaţie
  - scăderea rezistenţei vasculare periferice
- sindrom de hipoirigaţie coronariană şi debit cardiac insuficient
  - dispnee de efort progresivă
  - angor ± alterări ECG de fază terminală
  - insuficienţă cardiacă

b) respiratorii:
- dispnee de efort progresivă cu polipnee (ventilaţie crescută).

1.2. Confirmarea paraclinică

- Hb < 14 g/dl la bărbat;
- Hb < 12 g/dl la femeie (< 11 g/dl la gravide).

N.B. La vîrstnicii peste 65 ani, Hb scade cu 0,2 g/dl la fiecare decadă de vîrstă!

2. DIAGNOSTICUL MODULUI DE INSTALARE

2.1. Instalarea acută are adesea caracter de gravitate, putîndu-se însoţi de hTA (pînă la stare de şoc).

Scanned with OKEN Scanner

2.2. Instalarea cronică se produce progresiv, pe neobservate.

3. DIAGNOSTICUL TIPULUI MORFOLOGIC ŞI ERITROKINETIC

Investigaţii necesare:

- Hb;
- Ht (N = 40-54% la bărbaţi şi 37-47% la femei);
- GR (N = 4,5-5 mil/mm³ la bărbaţi şi 4-4,5 mil/mm³ la femei);
- reticulocite;
- aspectul frotiului.

Elemente calculabile (pe baza datelor de mai sus):

◊ Hb eritrocitară medie – HEM = Hb(g/dl) / GR/mm³ (N = 27-32 pg);

◊ concentraţia Hb eritrocitare medii – CHEM = Hb(g/dl) × 100 / Ht(%) (N = 32-36%);

◊ volumul eritrocitar mediu – VEM = Ht(%) × 10 / GR (N = 85-95 μ³).

3.1. Caracterul morfologic al anemiei

Anemia	VEM	CHEM	HEM
macrocitară	> 95 μ³	32-34%	> 32 pg
normocitară-normocromă	N	32-34%	N
microcitară-normocromă	< 85 μ³	32-34%	≥ 32 pg
macrocitară hipocromă	< 85 μ³	< 30%	≤ 27 pg

Tabelul 50.1

3.2. Tipul eritrokinetic al anemiei

3.2.1. Anemie regenerativă: reticulocite ≥ 150.000/mm³ + anizocitoză + policromatofilie (pe frotiu); cauzele sunt periferice (hemoliză, hemoragii).

3.2.2. Anemie hipo- sau aregenerativă: reticulocite < 50.000/mm³; cauzele sunt centrale (depresie sau înăbuşire medulară).

4. DIAGNOSTICUL CAUZEI ŞI AL MECANISMULUI DE PRODUCERE

Implică mai multe etape de explorare, putînd fi laborios (elementele obţinute anterior sunt orientative):

→ **Anemii microcitare sau/şi hipocrome**
- carenţă de fier
- inflamaţii
- β-thalassemie

→ **Anemii non-microcitare regenerative**
- posthemoragică acută
- hemolitică (corpusculară – de obicei congenitală – sau extracorpusculară – dobîndită)

→ **Anemii non-microcitare hipo- sau aregenerative**
- megaloblastică (carenţă de vitamina B12 sau folaţi)
- aplastică (primitivă sau secundară)
- prin înăbuşire (leucemii, metastaze)
- refractară (mielodisplazică)

Metabolismul pigmentului hemoglobinic este strîns legat de cel al fierului.

Cauza anemiei	Mecanismul de producere	Caracterul activităţii medulare	Metabolismul fierului
Pierdere periferică	hemoragie acută hemoliză	măduvă bogată cu hiperregenerare periferică (hiperreticulocitoză)	Fe seric normal/crescut
Depresie centrală a eritropoiezei cu măduvă bogată	carenţă de cofactori (Fe, vit. B12, acid folic) intoxicaţii ale eritropoiezei (Pb)	măduvă bogată, displazică, cu hiporegenerare periferică (hiporeticulocitoză)	Fe seric normal, cu turnover lent blocarea în sideroblaşti
	boală prin defect clonal – anemii refractare – diseritropoieze congenitale inhibiţie a dezvoltării prin efectul celulelor neoplazice	măduvă bogată, cu displazie şi/sau elemente anormale cu hiporegenerare periferică (hiporeticulocitoză)	Fe seric normal sau crescut sideroblaşti crescuţi, cu stocaj blocat
Depresie a hematopoiezei cu măduvă săracă	toxice aplaziante (hidrocarburi aromatice, insecticide, citostatice etc.) infecţii virale hipoplaziante imunologic iradiere idiopatice – congenitale	măduvă săracă, hipo/aplazică hiporegenerare periferică (hiporeticulocitoză)	Fe seric normal/crescut sideroblaşti > N sau/şi anormali

Tabelul 50.2

Sindromul anemic: cauze – corelaţii etiopatogenice

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul anemic	HEM	Mecanismul hematopoietic	Boala cauzală	Tipul regenerativ	Metabolismul fierului
tip *hipocrom*	scăzut (< 28 pg)	regenerare celulară scăzută prin • deficit de Fe disponibil hematopoietic • deficit clonal	anemia feriprivă prin carență de Fe eritropoietic • lipsa absolută a Fe • sechestrarea Fe în macrofage (infecții cronice, cancer) • sideroblaști anormali (intoxicații cu Pb, sdr. mielodisplazice)	hiporegenerativ (reticulocite ↓)	• Fe ↓ • sideroblaști ↓ • Fe macrofagic ↓ • sideroblaști ↓ sau/și anormali • turnover scăzut al Fe
tip *hipercrom*	crescut (> 32 pg) dar fără a crește și CHEM	regenerare scăzută prin asincronism nucleo-citoplasmatic (dezvoltare nucleară displazică)	• carență de vit. B12, acid folic, vit. B6 • efecte toxice (benzol, insuf. hepatică) • iradiații	hiporegenerativ (reticulocite ↓)	• Fe ↑ • turnover lent al Fe
tip *normocrom*	normal (28-32 pg)	regenerare crescută, depășită de solicitare	• pierdere acută de sînge • hiperdistrucție periferică (anemii hemolitice, fără carențe asociate de Fe sau vit. B12)	hiperregenerativ (reticulocite ↑)	• Fe normal/crescut • turnover rapid al Fe

Tabelul 50.3

Tipul de sindrom anemic după încărcarea cu hemoglobină – corelații etiopatogenice – baza diagnosticului diferențial

A. ANEMIA HIPOCROMĂ FERIPRIVĂ CARENȚIALĂ

DEFINIȚIE: sindroame anemice de tip hipocrom prin insuficiența producției datorită lipsei de fier eritropoietic.

INCIDENȚĂ: peste 90% din afecțiunile hematologice.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumția clinică

Sindromul anemic:

- paloare tegumentară de tip particular – albicioasă, cu tentă ușor verzuie, dînd un aspect translucid lobului urechii ("paloare de alabastru");
- mucoase palide;
- astenie;
- tahicardie + polipnee la eforturi medii sau minime (uneori chiar în repaus);
- sufluri sistolice cardiace;
- cefalee, ameteli.

Sindromul carenței de fier (se manifestă la nivel citocromic, mioglobinic, țesuturi cu regenerare rapidă):

- fatigabilitate, pierderea puterii de concentrare;
- alterări ale fanerelor:
  - unghii friabile, fără luciu, plate (platonikie) sau excavate (koilonikie), cu aspect de "frunze moarte"
  - păr friabil;
- alterări ale mucoaselor:
  - stomatită angulară (ulcerații sau ragade la colțurile gurii)
  - glosită (atrofia papilelor face ca jumătatea anterioară a limbii să aibă un aspect roșu, neted și lucios)
  - disfagie sideropenică (Plummer-Vinson)
  - gastrită atrofică, cu hipoaciditate.
- hipersusceptibilitate la infecții (subfebrilitate, discretă splenomegalie).

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul afecţiunii cauzale:
- hemoragii digestive (mai frecvente la bărbaţi) sau genitale (la femei);
- parazitoză digestivă;
- aclorhidrie gastrică;
- sindrom hemoragipar.

1.2. Confirmarea biologică

Sîngele periferic:
- anemie hipocromă, microcitară + anulocite.

Măduva osoasă:
- sideroblaşti scăzuţi în măduvă (< 20%) – cel mai bun test diagnostic;
- prezenţa de eritroblaşti feriprivi, cu contururi neregulate ("zdrenţuite");
- absenţa Fe de rezervă din macrofage (coloraţia Perls).

Carenţa de fier:
- hiposideremie < 50 γ/dl;
- capacitate totală de legare a fierului (CTLF) > 350 γ/dl (N = 300 γ/dl);
- saturarea transferinei = (Fe seric/CTLF) × 100 este sub 16% (N = 20-45%);
- feritina serică < 12 ng/ml (radioimunologic).

2. DIAGNOSTICUL CAUZEI RESPONSABILE DE LIPSA DE FIER ERITROPOIETIC

2.1. Carenţe consecutive pierderilor sau aportului/absorbţiei deficitare

Tabloul clinic este cel descris anterior. Anamneza atentă, examenul clinic complet, explorările ginecologice, digestive (radiologice, endoscopice, coproparazitologice) şi urologice pot depista cauza:
- sîngerări cronice:
  - ulcer peptic
  - cancer gastric
  - polipoză digestivă
  - hernie hiatală
  - cancer de colon
  - tuberculoză intestinală
  - boală inflamatorie cronică a intestinului
  - parazitoze
  - fibromatoză uterină
  - litiază
  - boală Rendu-Osler etc.;
- carenţe alimentare;
- tulburări de absorbţie (pacienţi cu stomac rezecat).

2.2. Sechestraţie macrofagică crescută (anemie inflamatorie cronică)

Context etiologic diferit:
- inflamator
  - tuberculoză
  - supuraţii cronice
  - endocardită bacteriană;
- colagenoze – poliartrită reumatoidă;
- malign
  - boală Hodgkin
  - cancere
  - sarcoame;
- degenerativ.

Tablou hematologic diferit:
- anemie feriprivă moderată (Hb = 9-10 g/dl), cu microcitoză discretă;
- hiposiderofilinemie;
- capacitatea de fixare a siderofilinei scăzută;
- depozite de fier crescute în macrofage (hemosiderina medulară crescută!).

Sindrom biologic de tip inflamator asociat:
- VSH accelerată;
- hiperfibrinogenemie;
- hiperhaptoglobinemie;
- hiper-α2-γ-globulinemie.

N.B. Proba terapeutică marţială este negativă (doar tratamentul cauzal eficient poate corecta anemia!).

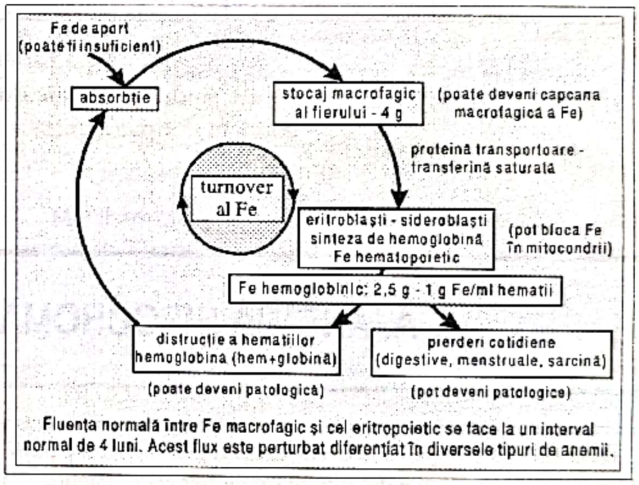


Figura 50.1
Metabolismul Fe hematopoietic

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

3.1. Anemia refractară (sideroacrestică, sideroblastică) – fierul este captat, dar blocat în eritroblaştii displazici
- anemie hipocromă cu dismorfism eritrocitar (microcitoză + macrocitoză coexistentă);
- sideremia ≥ N;
- coafectarea celorlaltor serii: trombocitopenie + leucopenie;
- măduvă osoasă foarte bogată în eritroblaşti (în special bazofili), megaloblaşti (fiind şi folipriva) şi sideroblaşti inelari pînă la 80-90% (cu granule de fier în coroană perinucleară);
- ameliorare doar la tratament substitutiv + acid folic + Vit. B_6.

Scanned with OKEN Scanner

3.2. Anemia microcitară non-sideropenică din thalassemia minor (eritropoieză displazică, cu sinteză de hemoglobină anormală şi hemoliză cronică)

- caracter familial (la heterozigoţi), cu răspîndire în aria mediteraneană;
- oligosimptomatică (anemie moderată, cu eritrocite "în ţintă");
- hipersideremică;
- măduvă normală pe toate seriile, sideroblaşti normali, hemosiderină normală;
- electroforeza hemoglobinei atestă prezenţa $HbA_2 > 3\%$ sau $HbF > 2\%$.

Anemia	Fe seric	Sideroblaşti medulari	Hemosiderina medulară	Morfologia eritroblastică	Implicarea seriilor medulare
Anemia feriprivă carenţială	↓↓ sau ↑	↓ sau ↓↓	absentă	eritroblaşti microcitari, "zdrenţuiţi"	modestă
Anemia feriprivă prin sechestrare macrofagică	↓↓ sau ↑	↓ sau ↓↓	prezentă (uneori intens)	eritroblaşti microcitari, "zdrenţuiţi"	modestă
Anemia refractară	N sau ↑	↑	prezentă	dismorfism caracteristic • dublă populaţie micro/ macrocitară • sideroblaşti "în inel"	neutro-plachetopenie uneori severă
Thalassemia minor	N sau ↑	N sau ↑	prezentă	normală	absentă (sau efect al hipersplenismului)

Figura 50.4
Anemiile microcitare: elementele esenţiale care servesc la diagnostic diferenţial

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Îndepărtarea cauzei (mai ales închiderea eventualului "robinet" hemoragic) este esenţială pentru corecţia anemiei şi evoluţia ulterioară.

2. REGIMUL IGIENO-DIETETIC

- reducerea eforturilor fizice proporţional cu gradul anemiei;
- alimentaţie bogată în fier: carne, ficat, pipote, ouă, zarzavaturi verzi, fructe.

3. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Corectarea carenţei de Fe (tratamentul marţial) constituie obiectivul de bază, dar se aplică doar după eliminarea diagnosticelor de anemie prin sechestrare macrofagică a Fe, anemie refractară sau thalassemie (*v. Tabelul 50.4*).

3.1. Calea orală este preferată, utilizîndu-se în special preparate feroase (mai uşor resorbabile).

Calculul cantităţii de fier necesar corecţiei se poate face după valorile hemoglobinei sau ale hematocritului:

Doza de fier (în grame) necesară corecţiei:
$$0{,}225 \times (16 - Hb\ g/dl)$$
(în care 16 = Hb ideală)

Cantitatea de fier necesară (mg):
$$50^* \times (50 - Ht_{real})$$
(în care 50 = Ht ideal)

* 1 ml de hematii conţine ≈ 1 mg Fe; dacă Ht normal ≈ 50% – deci, din cei 5000 ml de sînge ai unui adult, 2500 ml sunt reprezentaţi de hematii (= 2500 mg Fe) – fiecare procent de hematocrit lipsă înseamnă 50 ml de hematii = 50 mg Fe.

Preparatele orale sunt de elecţie în majoritatea cazurilor (pentru comoditate şi lipsa de gravitate a eventualelor efecte secundare). Administrarea à jeun este preferabilă atunci cînd toleranţa digestivă este bună (absorbţia fiind superioară administrării postprandiale care este recomandabilă cînd toleranţa este mai modestă). În preparatele orale, raportul Fe^{2+}/sare feroasă ≈ 1/5.

- GLUTAMAT FEROS (Glubifer) 1 tb = 100 mg glutamat feros = 22 mg Fe^{2+};
- SULFAT FEROS 1 tb Fero-Grad = 100 mg Fe^{2+} (+ vit. C), 1 tb Tardyferon = 80 mg Fe^{2+}, 1 tb Ferro-Gradumet LP = 105 mg Fe^{2+};
- FUMARAT FEROS 1 ml Ferronat = 30 mg Fe^{2+}, 1 tb Fumafer = 66 mg Fe^{2+};

Scanned with OKEN Scanner

° GLUCONAT FEROS (Tothema) – 50 mg Fe^{2+}/fiolă buvabilă (cu adaus de Mg^{2+} şi Cu^{2+}).

Mod de administrare: 1 doză × 3/zi × 3 săptămîni, apoi 1 doză × 2/zi pînă la normalizarea Ht şi Hb şi continuat încă 6 luni ulterior (pentru refacerea depozitelor).

Efecte secundare:

- intoleranţă digestivă (rareori): greaţă, colici, tulburări de tranzit;
- *intoxicaţia cu Fe p.o.* (administrat accidental sau voluntar):

  clinic:
  - paloare
  - agitaţie
  - vărsături, diaree, gust metalic
  - acidoză cu hiperventilaţie (dispnee)
  - hTA → colaps
  - tardiv, letargie → comă

  tratament:
  - aspiraţie gastrică şi lavaj cu bicarbonat de sodiu (transformă Fe feros resorbabil în Fe feric neresorbabil)
  - DESFEROXAMINĂ p.o. (3 g solvite în 50 ml de apă distilată şi administrate pe sondă nazo-gastrică) sau i.v. (100 mg solvite în 1000 ml glucoză 5%)
  - în caz de eşec: EDTA de calciu 80 mg/kgc/24h
  - combaterea colapsului;
- hemocromatoza (în administrările prelungite de Fe, după completarea rezervelor medulare);
- colorarea scaunelor în negru (pretînd la confuzii cu melena).

Tratamentul asociat (în cazurile cu hipo- sau anaclorhidrie, pentru a favoriza absorbţia):

° ACIDOPEPS 1-2 tb la fiecare masă, solvite într-un pahar cu apă (1 tb = 500 mg acid glutamic clorhidrat + 100 mg pepsină);

° ACID ASCORBIC (Vitamina C_{200}) 1 cp = 200 mg × 3/zi;

° ACID FOLIC 10 mg/zi în anemiile severe, pentru a preveni macrocitoza (datorată regenerării rapide).

3.2. Calea parenterală

Indicaţii:

- tulburări digestive cu malabsorbţie;
- intoleranţă digestivă;
- boli digestive cronice (ulcer, colite) în puseu acut;
- hemoragii digestive recente;
- lipsa de complianţă a pacientului la terapia orală.

° FIER POLIMALTOZAT 1 f = 100 mg Fe^{2+} i.m. profund sau i.v. (conform indicaţiilor din prospect) la 2-3 zile, pînă la necesarul calculat de fier.

Necesarul de fier parenteral (în mg):

$$(15 - \text{Hb g/dl}) \times \text{G(kg)} \times 3$$

Efecte secundare:

- congestia feţei;
- cefalee;
- adenopatie regională;
- reacţii anafilactice (administrarea i.v. trebuie precedată de testarea toleranţei: se dizolvă 50 mg în 10 ml de apă distilată şi se administrează 1 ml i.v. lent).

Aprecierea eficienţei terapiei marţiale

❖ criză reticulocitară (5-10%) la ≈ 5-10 zile (primul semn favorabil);

❖ ameliorare clinică;

❖ creşterea Hb (cu cca 1 g/dl/săptămînă) şi a Ht;

❖ hemosiderina medulară începe să crească abia după 2-3 luni de tratament, normalizîndu-se la 6-12 luni.

Cauze de eşec:

⇒ diagnostic incorect: anemie inflamatorie, anemie refractară, thalassemie;

⇒ pierderi care depăşesc aportul;

⇒ lipsa de cooperare a pacientului (în cazul terapiei p.o.);

⇒ preparate de proastă calitate, cu Fe degradat sau insuficient dozat.

4. TRATAMENTUL SUBSTITUTIV

Transfuziile de sînge sunt indicate doar dacă Hb < 5 g/dl sau dacă anemia este greu tolerată (atunci cînd există patologie asociată agravată de hipoxie: angor pectoris, decompensare cardiacă, aritmii).

5. TRATAMENTUL PROFILACTIC

- **la gravide:** 200 mg Glutamat feros + 5 mg Acid folic de 2 ori pe zi în a doua jumătate a sarcinii;
- **la donatori:** 1000 mg fier la bărbaţi şi 2000 mg fier la femei, pentru fiecare 250 ml sînge donat;
- **la gastrectomizaţi** (deoarece au hipoaciditate, fiind candidaţi la anemie feriprivă).

Scanned with OKEN Scanner

B. ANEMIILE POSTHEMORAGICE ACUTE

DEFINIŢIE: anemie normocromă şi normocitară care survine după o hemoragie unică, abundentă, produsă într-un interval scurt.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. STABILIREA CAUZEI ANEMIEI

- cauză locală sau diateză hemoragică?
- sediul hemoragiei (diagnostic uşor în hemoragiile externe sau exteriorizate şi dificil în hemoragiile interne neexteriorizate: sarcina ectopică, ruptura de splină etc.).

2. STABILIREA GRAVITĂŢII

Gravitatea depinde de:

- mărimea, sediul şi viteza hemoragiei;
- terenul pe care survine;
- timpul de la debutul hemoragiei.

2.1. Tabloul clinic

2.1.1. **Sindromul hipovolemic** (este în prim-plan!)

- *pierderea de 10% din volemie* (500 ml) poate uneori induce reacţii vagale: transpiraţii reci, slăbiciune, hTA ± lipotimie;
- *pierderea de 20-30%* (1000-1500 ml) poate fi asimptomatică în clinostatism, dar în ortostatism apar ameţeli ± lipotimie, tahicardie, hTA;
- *pierderea de 30-40%* (1500-2000 ml) produce şoc hipovolemic (polipnee, sete, transpiraţii reci, greaţă, adinamie, hTA, puls filiform, tendinţă la pierderea conştienţei);
- *pierderea de 40-50%* (2000-2500 ml) produce şoc sever (TA = 0, puls imperceptibil, dispnee, transpiraţii profuze, reci, jugulare colabate) → iminenţă de deces.

2.1.2. **Sindromul anemic** apare în prim-plan abia după corectarea volemiei (spontan sau terapeutic) cu hemodiluţie consecutivă (paloare, astenie, ameţeli, dispnee de efort, tahicardie).

2.2. Tabloul paraclinic

- **trombocitoză** (pînă la 1.000.000/mm³, încă din prima oră!);
- **leucocitoză** (uneori pînă la 30.000/mm³ = reacţie leucemoidă) – apare la 2-6h datorită mobilizării rezervelor (ca şi trombocitoza);
- **reticulocitoză** (pînă la 10-15%, mx. la 6-11 zile) prin forţarea regenerării;
- **scădere lentă a Ht** şi în primele 2-3 zile după oprirea hemoragiei;
- **anemie normocromă** (dacă nu survine pe fond carenţial preexistent) **şi regenerativă** (reticulocitoză, macrocitoză, policromatofilie şi – în formele grave – eritroblastoză);
- **hiperbilirubinemie moderată** (mx. 1,5 mg/dl) prin resorbţia sîngelui extravazat interstiţial sau intracavitar;
- **hiperazotemie** (uree = mx. 100 mg/dl) prin digestia proteolitică a sîngelui în tubul digestiv.

TRATAMENT

OBIECTIVE TERAPEUTICE

1) **oprirea sîngerării** → hemostază + tratament etiologic;
2) **refacerea volemiei şi a masei eritrocitare** → tratament substitutiv.

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

- repaus la pat şi spitalizare obligatorie în caz de hemoragie internă sau exteriorizată (nu ştim cum va evolua);
- dietă de cruţare în caz de hemoragie digestivă (v. *Tratamentul HDS* din ciroza hepatică).

2. TRATAMENTUL HEMOSTATIC

2.1. Hemostaza medicamentoasă

- TROMBINĂ UMANĂ 1 fl = 25 mg parenteral;
- VENOSTAT (Reptilase) iniţial 2 fiole i.v., apoi 1 f/6-8h;
- ETAMSILAT (Dicynone) iniţial 2 fiole de 250 mg i.v., apoi 1 f/6-8h;
- ADRENOSTAZIN 1-3 fiole/zi (1 f = 1,5 mg) în perfuzie i.v.

2.2. Hemostaza chirurgicală – în caz de hemoragii externe sau eşec al hemostazei medicamentoase.

3. REFACEREA VOLEMIEI

Instalarea unei perfuzii cu Glucoză 10% (i.v. lent) se face de la început, pentru a nu pierde vena pînă la stabilirea indicaţiei de refacere volemică sau tratament substitutiv:

Mijloace de expandare plasmatică:

- soluţii cristaloide, Dextran, gelatină tip Marisang, Gelofusine, Haemaccel, Plasmagel;
- plasmă;
- sînge integral (indicat în pierderi volemice peste 20%).

Scanned with OKEN Scanner

Eficienţa terapeutică se apreciază în funcţie de:

◊ culoarea şi temperatura tegumentelor şi mucoaselor;
◊ starea de umplere a jugularelor;
◊ TA;
◊ pulsul (menţinerea tahicardiei poate arăta continuarea hemoragiei).

4. REFACEREA MASEI ERITROCITARE

Se face cu SÎNGE INTEGRAL sau MASĂ ERITROCITARĂ.

N.B. Dacă măduva este normală şi rezervele de fier sunt adecvate (neepuizate prin pierderi anterioare sau carenţe), regenerarea nu are nevoie de aport de fier suplimentar.

C. ANEMIILE MEGALOBLASTICE

DEFINIŢIE: anemii de cauză centrală, provocate prin deficit în sinteza acizilor nucleici, consecutiv unei carenţe sau unui defect de utilizare a vitaminei B12 sau/şi a acidului folic, ceea ce determină o suferinţă celulară generalizată (dar afectînd cu precădere celulele cu rată de multiplicare rapidă: ţesutul hematopoietic, epiteliul tubului digestiv etc.), caracteristice fiind:

1) prezenţa de megaloblaşti (eritroblaşti cu maturaţia blocată) în măduva osoasă
2) coafectarea seriei albe şi trombocitare (pancitopenie)
3) fragilitatea precursorilor medulari ai seriei roşii (hemoliză intramedulară).

IMPORTANŢĂ: 1/800 dintre persoanele peste 60 de ani în Marea Britanie.

RAPEL ETIOPATOGENIC

Anemiile megaloblastice sunt cauzate de obicei de o deficienţă de vitamină B12 sau de folaţi.

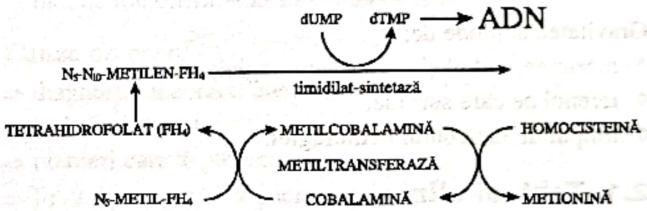
Toate seriile hematopoietice sunt afectate sincron, la bază stînd un mecanism comun de alterare a sintezei nucleare de ADN. Carenţa de vitamină B12 şi acid folic (sau defectele de utilizare a acestora) determină proliferarea greoaie a ţesuturilor cu creştere rapidă (deci şi a celui hematopoietic): faza intermitotică prelungită, diviziunile citoplasmatice "sărite" determină asincronism nucleo-citoplasmatic, cu aspect de *structură nucleară "tînără"*, în contrast cu *citoplasma matură*.

Vitamina B12

Face parte, prin structura sa chimică, din categoria cobalaminelor (corinoizi), substanţe organice caracterizate printr-o compoziţie complexă: nucleu corinic (centrat de atomul de cobalt) + nucleotid + grupare β; există patru cobalamine:

- **metilcobalamina**, coenzima metil-transferazei care demetilează N5-metilen-tetrahidrofolatul în tetrahidrofolat (FH_4), ceea ce determină transformarea *homocisteinei* în *metionină*; în caz de deficit de metionină, se va crea consecutiv şi un deficit de *fosfatil-colină* şi de *proteină metilată* (constituenţi de bază ai tecii de mielină → suferinţă neurologică);
- **hidroxi-cobalamina**, coenzima transformării metil-malonil-CoA în succinil-CoA, intermediar în ciclul Krebs (furnizor de energie mitocondrială);
- **ciancobalamina**;
- **hidroxi-cobalamina**.

Ciancobalamina favorizează conversia N5-metil-FH_4 în N5-N10-metil-FH_4 necesar acţiunii timidilat-sintetazei şi deci sintezei de ADN:



Surse: vitamina B12 (sintetizată de unele microorganisme, plantele şi animalele fiind dependente de acestea) se regăseşte exclusiv în produse de origine animală: carne, peşte, lapte, ouă şi este termorezistentă (nu se distruge la prepararea alimentelor). *Aportul dietetic* obişnuit = 5-30 μg. *Necesarul zilnic* obişnuit = 1-5 μg. Depozitul hepatic este cel mai important – cca 1000 μg la om (deci, în caz de carenţă absolută, efectele deficitului apar după cca 5 ani!).

Absorbţie şi transport: în lumenul intestinal, vitamina B12 circulă sub forma unui complex din care este eliberată (sub acţiunea sucului pancreatic) pentru a se combina cu o glicoproteină (G_m = 40.000) care se găseşte în sucul gastric (*factorul intrinsec Castle*); împreună se vor deplasa spre receptorii specifici ileali, la nivelul cărora acest complex se scindează (vit. B12 este absorbită, iar factorul intrinsec rămîne în lumen). De la enterocite, vitamina B12 este transportată la măduva osoasă legată de *glicoprotein-transcobalamină*.

Cauzele deficitului de vitamina B12:

❖ aport deficitar (nutriţional) – la vegetarieni;
❖ absorbţie deficitară:
  – carenţă de factor intrinsec
    ➢ agresiune autoimună
      * anticorpi de tip 1 care blochează legarea vitaminei B12 de factorul intrinsec
      * anticorpi de tip 2 care blochează fixarea complexului vit. B12-factor intrinsec la receptorii ileali
    ➢ rezecaţi gastric
    ➢ congenital (rar)

Scanned with OKEN Scanner

- tranzit intestinal accelerat (boală celiacă, sprue tropical, rezecţie ileală, pancreatită cronică)
- medicamente care interferează absorbţia (fenformin, neomicină, PAS, colchicină)
- consum parazitar intestinal (botriocefal);

❖ deficit de transportor sanguin – deficienţă congenitală de transcobalamină (rar).

Acidul folic

Este un complex format din trei componente: pteridină + PABA + acid glutamic.

Surse: acidul folic se regăseşte în majoritatea alimentelor – vegetale (spanacul şi broccoli fiind cele mai bogate) şi animale (ficat, rinichi). Se distruge la prepararea alimentelor (este termolabil).

Necesarul zilnic obişnuit = 100 μg. Rezervele organismului sunt nesemnificative!

Absorbţie: în alimente, acidul folic se găseşte sub formă de poliglutamaţi care sunt scindaţi în monoglutamaţi la nivelul intestinului şi absorbiţi sub formă de metil-tetrahidrofolat.

Cauzele deficitului de acid folic:

❖ aport deficitar (cauza cea mai frecventă)
- vîrstnici
- pauperi
- foamete
- alcoolism (etanolul interferează şi utilizarea!)
- anorexie
- alimentaţie parenterală (fără suplimentare);

❖ tranzit intestinal exagerat (ca şi în cazul vit. B12);

❖ medicaţie antifolică (metotrexat);

❖ exces de utilizare
- sarcină, lactaţie
- boli hematologice cu exces de eritropoicză – anemii regenerative (hemolitice sau posthemoragice)
- boli neoplazice cu turnover crescut.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

Se bazează pe **asocierea a 3 sindroame:**

1) sindromul anemic
- paloare ceroasă, gălbuie, infiltrativă;
- dureri la baza limbii;
- parestezii;
- astenie, adinamie;
- tahicardie, dispnee;
- splenomegalie moderată.

2) sindromul digestiv
- glosită Hunter (limbă roşie, depapilată, dureroasă);
- disfagie;
- epigastralgii;
- diaree.

3) sindromul neurologic (tardiv, doar în carenţa de vit. B12 – prin mieloză funiculară)
- parestezii;
- alterarea sensibilităţii vibratorii;
- pareze;
- tulburări de mers;
- dureri polineuropatice;
- tulburări psihice.

1.2. Confirmarea biologică

- **anemie macrocitară** (VEM > 100 μ^3), aregenerativă, pseudohipercromă (eritrocite mari, care par hipercrome – HEM > 32 pg, dar CHEM = N), cu GR foarte scăzute (adesea sub 2 mil/mm^3);
- **leucopenie** cu hipersegmentarea nucleului granulocitar şi hiperdeviere la dreapta;
- **trombocitopenie;**
- **megaloblastoză medulară** ("măduvă albastră").

N.B. În caz de tratament anterior "orb" cu vit. B12 sau acid folic, diagnosticul nu mai este posibil (megaloblastoza dispare chiar şi la o unică doză de vit. B12).

2. STABILIREA CARENŢEI CAUZALE

2.1. Carenţa de acid folic

- **dozarea folicemiei** (N = 5-15 ng/ml);
- **proba terapeutică cu acid folic** (15 mg/zi) – pozitivă.

N.B. Testul FIGLU (excreţia urinară crescută de acid formimin-glutamic la administrarea orală de histidină) nu se mai practică.

2.2. Carenţa de vitamină B12 – este sugerată de anemia de obicei severă, asociată cu fenomene digestive şi chiar neuropsihice grave; poate fi confirmată prin:
- **dozarea ciancobalaminemiei** (N = 150-1000 pg/ml);
- **testul Schilling (+)** = administrarea p.o. de vit. B12 marcată nu determină apariţia acesteia în urină (deci nu se absoarbe);
- **testul terapeutic cu vitamină B12 injectabilă** produce criză reticulocitară.
- **testul excreţiei de acid metil-malonic** (urinar) după încărcarea orală cu valină 10 g pentru testarea carenţei de vit. B12 (se practică doar în cercetare).

3. STABILIREA CAUZEI CARENŢEI

3.1. Cauzele carenţei de vitamină B12

3.1.1. Deficit cantitativ

A. Absolut

❒ lipsă de aport (la vegetarieni, malnutriţi);

❒ absorbţie intestinală deficitară:

a) de cauză gastrică:
- absenţa *factorului intrinsec Castle* prin defect genetic (*sdr. Immerslund*) sau prin Ac anti-celulă parie-

Scanned with OKEN Scanner

tală (a. Biermer propriu-zisă = *anemia pernicioasă*)
- rezecţia gastrică (îndepărtează zona care fabrică factorul intrinsec = veritabil model "experimental")
- atrofia gastrică (stare preneoplazică sau asociată neoplasmului)

b) de cauză intestinală:
- rezecţii ileale
- ileită terminală;

❒ consum exagerat prin:
- disbacterioză intestinală (în stricturi, diverticuloze, anse oarbe, anastomoze jejunale);
- botriocefaloză.

B. Relativ

❒ consum crescut în:
- sarcină
- hipertiroidie
- hematopoieză hiperactivă
- neoplazii;

❒ eliminări crescute (leziuni hepatocelulare).

3.1.2. Deficit de utilizare

❒ deficit de transport plasmatic;

❒ deficit de fixare şi depozitare (ciroză hepatică);

❒ blocarea unor reacţii enzimatice:
- analogi structurali ai vit. B12
- deficite enzimatice congenitale (metil-malonil-CoA-mutază, metil-tetrahidrofolat, homocistein-metil-transferază).

3.2. Cauzele carenţei de acid folic

3.2.1. Deficit cantitativ

A. Absolut

❒ lipsă de aport (acidul folic se distruge prin fierbere!);

❒ maldigestie (inhibarea conjugazelor prin proliferare microbiană);

❒ absorbţie intestinală deficitară prin:
- leziuni histologice ale peretelui intestinal (enteropatie glutenică)
- inhibarea mecanismelor de transport transcelular (alcoolism, inflamaţii ale mucoasei intestinale, tratament cu anticonvulsivante, anticoncepţionale)
- deficit genetic al sistemului de transport transcelular (malabsorbţia congenitală de folaţi)
- eliminarea unui segment intestinal.

B. Relativ

❒ consum exagerat (aceleaşi cauze ca la vit. B12);

❒ eliminare crescută:
- urinară: retroresorbţie tubulară scăzută – tratament cu antifolice
- intestinală: prin circuitul enterohepatic – în hepatite
- secreţie lactată prelungită.

3.2.2. Deficit de utilizare

❒ deficit de fixare şi depozitare (ciroză hepatică);

❒ mobilizare crescută din depozite (deficit de vit. B12);

❒ blocarea unor reacţii de interconversiune a enzimelor folice:
- defecte enzimatice congenitale (ex.: formiminotransferaza)
- analogi structurali ai acidului folic (metotrexatul).

N.B. Diferenţierea între anemia Biermer şi anemiile parabiermeriene permite în unele cazuri excluderea terapeutică a factorului cauzal, deci vindecarea.

4. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

4.1. Anemiile refractare din sindroamele mielodisplazice sunt sugerate de:
- elemente clinico-anamnestice neconcludente;
- absenţa semnelor de carenţă de vit. B12 sau acid folic;
- absenţa crizei reticulocitare la proba terapeutică.

4.2. Alte anemii sunt excluse prin aspectul macrocitar, "hipercrom" şi megaloblastoză medulară (aspectul de "măduvă albastră").

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Se practică ori de cîte ori este posibil (ex.: NICLOSAMID 2 g în caz de botriocefaloză).

2. TRATAMENTUL CARENŢEI DE VIT. B12

2.1. Tratamentul patogenic

Administrarea vitaminei B12 se face ţinînd cont de următoarele consideraţii:

◊ stocul hepatic normal este de cca 2000 µg şi trebuie refăcut în totalitate;

◊ necesarul zilnic de 1-3 µg/zi trebuie asigurat continuu prin administrare parenterală (în special în a. Biermer);

◊ dozele mari administrate parenteral depăşesc capacitatea de transport şi se elimină prin urină;

◊ iniţial, anabolismul intens indus de corectarea carenţei poate provoca hipopotasiemie (pînă la nivel de risc vital aritmogen) şi hiposideremie (prin consum crescut).

2.1.1. Cura de atac

° VITAMINA B12 100 γ/zi × 7 zile (1 f = 50 γ), apoi 100 γ la 2 zile × 2 săptămîni, apoi 100 γ la 3 zile × 3 săptămîni (dozele mai mari nu sunt nocive, dar sunt inutile, surplusul eliminîndu-se prin urină), asociind:

° ACIDOPEPS 1 cp solvit într-un pahar cu apă la fiecare prînz;

° GLUBIFER 1 tb × 3/zi × 3 luni (hematopoieza rapidă poa-

Scanned with OKEN Scanner

te epuiza rezervele de fier, determinînd hipocromie);
- ° CLORURĂ DE POTASIU 1,5 g, sub controlul potasiemiei şi al funcţiei renale (absenţa administrării poate favoriza stopul cardiac prin hipokaliemie/hipokaliciţie);
- ° ACID FOLIC 10-15 mg/zi de la început (continuat apoi dacă se confirmă coexistenţa carenţei).

Aprecierea eficienţei (în ordinea producerii):

1. megaloblaştii se "topesc", transformîndu-se în normoblaşti din prima zi;
2. ameliorarea stării generale şi reapariţia apetitului în primele 48 de ore;
3. criza reticulocitară se produce la 3-5 zile;
4. globulele albe şi trombocitele se normalizează la 7 zile;
5. anemia dispare la 1 lună (Hb creşte cu 1 g/dl/săpt.);
6. simptomele neurologice se ameliorează mai greu (abia după 2 luni).

N.B. *În caz de eşec* se pun o serie de probleme:
- neoplasm ?
- diagnostic eronat ?
- infecţii care necesită tratament ?
- carenţă de fier asociată şi netratată ?
- formă megaloblastică a anemiei sideroblastice (situaţie în care se recomandă asocierea de Vitamină B_6 300 mg/zi) ?

2.1.2. Cura de întreţinere

° VITAMINA B_{12} 100 γ/lună i.m., **toată viaţa!** Se atrage atenţia bolnavului asupra faptului că absenţa acuzelor nu înseamnă vindecare, ci eficienţă terapeutică.

2.2. Tratamentul substitutiv

Transfuzia de sînge se recomandă în cazurile cu Hb < 5 g/dl sau toleranţă proastă la anemie – 1-2 unităţi de masă eritrocitară (cca 300-600 ml de hematii) – în special la vîrstnici, la care, pentru a se evita supraîncărcarea volemică, se vor asocia diuretice şi vasodilatatoare sau chiar înlăturarea prealabilă a 300 ml de sînge anemic.

N.B. Tratamentul substitutiv va fi precedat de recoltarea probelor pentru dozarea ciancobalaminemiei şi folicemiei.

2.3. Tratamentul complicaţiilor

2.3.1. Insuficienţa cardiacă impune în plus dietă hiposodată + tratament vasodilatator ± digitalo-diuretic; transfuzia unei mici cantităţi de sînge (100 ml) poate fi salutară.

2.3.2. Complicaţiile neuro-psihice necesită doze mari de vit. B_{12} (1000 γ/zi).

3. TRATAMENTUL CARENŢEI DE ACID FOLIC

3.1. Tratamentul preventiv

° ACID FOLIC 1-2 cp/zi (1 cp = 5 mg) în caz de:
- sarcină;
- malabsorbţie;
- anemii hemolitice cronice;
- mielosclerozâ.

3.2. Tratamentul curativ

° ACID FOLIC 15 mg/zi sau
° ACID FOLINIC (Leucovorin) 24 mg/zi, parenteral, fracţionat în 4 prize (unicul eficient în anemiile prin medicaţie care inhibă dihidrofolat-reductaza).

În sarcină şi malabsorbţie se asociază vit. B_{12} şi feroterapie.

N.B. Tratamentul cu acid folic fără vitamină B_{12} în anemiile Biermer poate şterge semnele hematologice, permiţînd însă agravarea sindromului neurologic!

D. ANEMIILE HEMOLITICE

DEFINIŢIE: anemiile hemolitice (AH) sunt anemii normocrome regenerative provocate de scăderea duratei de viaţă a GR în sîngele periferic din cauza unor factori extrinseci agresivi sau a unor defecte ale eritrocitului care-i scad rezistenţa.

RAPEL ETIOPATOGENIC

Durata medie de viaţă a GR este de cca 120 de zile, în cursul cărora acestea circulă ca transportor de O_2, fiind supuse agresiunii agenţilor oxidanţi şi a traumelor mecanice (trecerea prin capilare, care au un diametru inferior, fiind posibilă datorită deformabilităţii deosebite a hematiei). Spre sfîrşitul acestei perioade, eritrocitul senescent se hiperhidratează, devine sferic, rigid, acoperit de IgG autoagresive şi este fagocitat şi scos din circulaţie la nivel splenic.

Durata de viaţă poate fi scurtată în caz de:
- **defecte structurale genetice** care afectează sistemele de protecţie antioxidante, sistemul energotrop sau proteinele contractile ale hemoglobinei, ceea ce fragilizează hematiile;
- **alterări ale membranei eritrocitare consecutiv acţiunii toxicelor, anticorpilor sau complexelor imune cir-**

Scanned with OKEN Scanner

culante din plasmă care fragilizează eritrocitul; afectarea sistemelor membranare ATP-azice care reţin apa în afara hematiei va avea un rol similar;
- **traume hemodinamice** provocate de lovirea hematiilor de către structuri dure, calcare (valvulopatii, proteze valvulare mecanice, plăci ateroscleroticе) sau prin trecerea prin reţele de fibrină intracapilare (CID).

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Consecinţele hemolizei:

❖ **hiperdistrucţie eritrocitară:**
- anemie – cînd hemoliza depăşeşte regenerarea
- icter (hiperbilirubinemie) – cînd capacitatea de conjugare a bilirubinei la nivelul ficatului este depăşită
- hiperhemoglobinemie ± hemoglobinurie
- hipersideremie
- scăderea proteinelor de transport (haptoglobine, methemalbumine)
- ulcere gambiere (prin microocluzii vasculare)
- litiază biliară (calculi hemoglobinici);

❖ **hipertrofie a reţelei macrofagice** – splenomegalie (± hepatomegalie);

❖ **hiperregenerare medulară:**
- hiperplazie eritroblastică medulară (uneori megaloblastoză prin hiperconsum cu epuizarea depozitelor de vitamină B_{12} şi acid folic)
- reticulocitoză
- osteoporoză şi deformări ale oaselor late (craniu "în turn") prin hiperexpansiunea măduvei hematogene (în hemoliza cronică).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. ATESTAREA MECANISMULUI HEMOLITIC

1.1. Hemoliza acută

Tablou clinic:
- astenie brusc instalată + stare de rău general;
- cefalee, agitaţie;
- dureri lombare;
- febră, frisoane;
- oligo-anurie;
- urine roşii, icter flavinic (fără prurit), scaune hipercrome.

Tablou biologic:
- hiperbilirubinemie neconjugată;
- Hb liberă în plasmă peste 20 mg/dl (N = 5 mg/dl);
- hipersiderinemie, hemosiderinurie;
- hipohaptoglobinemie (N = 100 mg/dl);
- anemie normocitară intens regenerativă (reticulocite > 500.000/mm^3);
- hipereritroblastoză medulară (eritroblaşti "în cuiburi").

1.2. Hemoliza cronică

Tablou clinic:
- paloare + icter (fără prurit);
- splenomegalie;
- scaune hipercrome;
- urini hipercrome.

Tablou biologic:
- anemie normocitară regenerativă;
- creşterea fierului seric peste 150 γ/dl;
- hemoglobină plasmatică peste 5 mg/dl;
- hipohaptoglobinemie;
- hiperbilirubinemie neconjugată;
- hiperurobilinogenurie;
- hemoglobinurie (uneori), cînd hemoglobinemia depăşeşte 100 mg/dl;
- lipsa bilirubinei în urină (icter acoluric);
- durată de viaţă a GR marcate cu Cr^{51} scăzută;
- examenul măduvei: creşterea numărului de mitoze în seria roşie (N = 20-40%).

2. FORMELE CLINICO-ETIOLOGICE

Stabilirea originii corpusculare sau extracorpusculare şi a cauzei AH necesită investigaţii speciale (cauza hemolizei rămînînd uneori neelucidată):

◆ **examenul frotiului sanguin** – poate evidenţia: corpi Heinz, schizocite, sferocitoză;

◆ **fragilitatea osmotică** – creşte în sferocitoză, scade în thalassemie şi drepanocitoză;

◆ **fragilitatea mecanică** creşte în sferocitoză şi în anemia cu celule falciforme;

◆ **hemosiderina urinară** (se evidenţiază folosind albastru de Prusia);

◆ **examenul urinei nocturne** (aciditatea);

◆ **electroforeza Hb**;

◆ **spectroscopia plasmei** evidenţiază met-Hb şi sulf-Hb;

◆ **dozarea enzimelor eritrocitare**: G_6-PD, piruvatkinaza;

◆ **testul Coombs indirect** (atestă caracterul imunologic);

◆ **autohemoliza in vitro** (testul Coombs direct).

2.1. AH congenitale

Au ca substrat defecte structurale ale eritrocitului şi apar adesea în copilărie sau la tineri în contextul unui "istoric familial de anemie, icter sau hepatopatie cronică".

2.1.1. AH prin defecte de membrană

2.1.1.1. Sferocitoza ereditară (b. Minkowsky-Chauffard) este o boală cu transmisie autosomal-dominantă, caracterizată printr-un defect congenital al spectrinei care determină instabilitatea membranei hematiilor, cu pătrunderea apei în eritrocite, acestea devenind sferice (suprafaţă de schimb minimă), rigide, fragile, fiind distruse prematur la nivel splenic.

Scanned with OKEN Scanner

Particularități diagnostice:

- **Clinic:** tabloul poate fi variabil de la hemoliză modestă, blîndă, cu splenomegalie moderată, la hemoliză severă cu tulburări de creștere, tulburări trofice, sindrom de hiperplazie intramedulară.
- **Biologic:**
  - anemie de grad variabil cu aspect microsferocitar, cu CHEM ridicat, reticulocitoză și policromatofilie;
  - testul fragilității osmotice este patologic (incapacitatea celulei de a se proteja de pătrunderea apei);
  - autohemoliză spontană in vitro (incubare 48h la 37°C), intensă (corectabilă însă prin adaus prealabil de glucoză care stimulează pompa activă de Na^+ menținînd un conținut redus de apă intraeritrocitar și deci rezistență sporită);
  - test Coombs negativ (exclude mecanismul imun).
- **Diagnostic diferențial:**
  1. *hipercolalemia familială Gilbert* (pretează la confuzie doar în cazul hemolizei compensate) care este accentuată de febră și post prelungit, nu se însoțește de reticulocitoză, iar testele de fragilitate eritrocitară și morfologia eritrocitară sunt normale;
  2. *hiperbilirubinemia neconjugată restantă posthepatitică* (cu caractere asemănătoare celei de mai sus).

Particularități terapeutice:

Splenectomia prelungește durata de viață a hematiilor, dar predispune la infecții severe, în special cu pneumococ, de aceea preoperator se face vaccinare antipneumococică, iar postoperator se recurge la penicilinoterapie profilactică toata viața (ca la RAA).

2.1.1.2. **Eliptocitoza ereditară** este o boală cu transmisie autosomală (consecutivă de asemenea deficiențelor spectrinei), întîlnită în special în Melanczia, ca o adaptare antimalarică. Caracteristică este proporția mare de eliptocite (hematii ovale) și sferocite susceptibile la hemoliză. Problemele de diagnostic și tratament sunt practic aceleași.

2.1.2. AH prin defecte enzimatice

2.1.2.1. **Deficitul de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază** se caracterizează prin insuficiența enzimatică de G-6-PDH (gena responsabilă este plasată pe cromozomul X) care determină un deficit al sistemului antioxidant principal (glutationul redus) și un nivel nesatisfăcător al nicotin-adenin-nucleotid-difosfatului ($NADPH_2$); în consecință, în special în cazul unei agresiuni oxidante puternice (droguri de tip fenacetină, toxice, infecții severe), se vor acumula sulf-Hb și met-Hb, cu fragilizarea consecutivă a eritrocitelor și hemoliză secundară asociată cu prezența de corpi Heinz (material peptidic hemoglobinic oxidat ireversibil si precipitat pe suprafața internă a membranei eritrocitare).

Particularități diagnostice:

- **anemie** normocromă, normocitară, non-sferocitară, relevată sau accentuată de stresuri oxidante severe (care pot provoca accese hemolitice):
  - infecții
  - droguri antioxidante: primaquine (antimalarice), fenacetină, aspirină în doze mari, sulfamide
  - toxice vegetale: consum de bob (vicia fava) = *favism*;
- **prezența de corpi Heinz** eritrocitari;
- **testul Brewer** – tratarea hematiilor cu nitriți (donori de NO) conduce la formarea de met-Hb (de culoare brună), proces reversibil în cazul hematiilor normale sub acțiunea agenților reductori (albastru de metilen-glucoză) datorită refacerii capitalului de $NADPH_2$ (prin activarea G-6-PDH), cu virarea spre roșu (met-HB trece în oxi-Hb); în cazul hematiilor deficiente, procesul este ireversibil (sîngele rămîne brun);
- **testul cu cianură-ascorbat** este mai sensibil: cianidul inhibă catalaza prevenind efectul oxidant al acidului ascorbic în hematiile normale, dar nu și în cele deficitare;
- **testul enzimatic** măsoară cantitatea de $NADPH_2$ produsă de hematii prin activitatea G-6-PDH.

Particularități terapeutice:

- **evitarea stresurilor oxidante**, inclusiv tratamentul precoce, prompt și viguros al infecțiilor;
- **sfatul genetic** (în zonele cu deficit enzimatic frecvent): boala se manifestă la bărbații heterozigoți și doar la femeile homozigote;
- *în caz de hemoliză acută* se practică **hidratare** (pentru a preveni colmatarea cu Hb a tubilor renali și dezvoltarea IRA) și **transfuzii** (pentru a corecta deficitul de oxigenare);
- la nou-născuți poate fi necesară ex-sanguino-transfuzia.

N.B. Splenectomia se practică excepțional, în cazurile cu hemolize severe și repetate, rezultatele fiind mediocre.

2.1.2.2. **Deficitul de piruvat-kinază** (PK) este o boală cu caracter familial, ereditar, cu transmitere autosomal recesivă, manifestîndu-se clinic doar la homozigoți.

Rapel patogenic:

PK blochează ciclul Emden-Mayerhof, determinînd:

1. carență de ATP, deficitul energetic consecutiv al hematiei afectînd pompa cationică; în cosecință, hematia se hiperhidratează, devine sferică, rigidă, fragilă;
2. acumulare de 2,3-difosfoglicerat (enzima acționînd în aval de acesta), ceea ce scade legarea O_2 de Hb, facilitînd desaturarea periferică și creșterea toleranței la anemie.

Particularități diagnostice:

- **Clinic:** hemoliză extravasculară cronică, de intensitate variabilă de la caz la caz, cu puseuri de intensificare (uneori legate de infecții).
- **Hematologic:** necaracteristic, eventual prezența de sferocite, echinocite.
- **Testul la autohemoliză:** incubarea timp de 48h a sîngelui defibrinat în prezența și – în paralel – în absența glucozei, determină hemoliza în cazul anemiilor prin deficit enzimatic spre deosebire de anemiile sferocitare congenitale; autohemoliza are loc și în prezența glucozei în cazul deficitului de PK, dar nu și în cazul deficitului de G-6-PDH;
- **Dozarea piruvat kinazei** tranșează diagnosticul!

Scanned with OKEN Scanner

Particularităţi terapeutice:

De obicei evoluţia este benignă, necesitînd doar suplimentare de acid folic pentru a ajuta regenerarea medulară. În cazurile severe, care necesită transfuzii repetate, cu risc de hemocromatoză şi imunizare în sistemul ABO, se recomandă, cu rezultate bune, **splenectomia** (consecutiv, se accentuează reticulocitoza datorită creşterii duratei de viaţă a hematiilor).

2.1.3. AH prin defecte hemoglobinice

Rapel etiopatogenic:

Hemoglobina (= molecula transportor de O_2) este sintetizată la nivelul eritroblaştilor, eritrocitul adult oferindu-i o expunere cît mai completă pentru contactul cu O_2. Este alcătuită din *hem* (nucleu tetrapirolic conţinînd Fe^{2+}) şi o proteină (globulină) tetramerică; această structură se combină labil cu O_2, fixîndu-l cînd mediul este concentrat în O_2 şi are pH alcalin şi reducîndu-l uşor cînd mediul este hipoxic şi cu pH acid. Lanţurile peptidice sunt pereche şi sunt sintetizate echimolecular sub control genetic; tetramerul diferă în cursul dezvoltării embrionare, avînd configuraţie alpha-epsilon embrionar timpuriu, alpha-gamma în viaţa fetală şi alpha-beta în viaţa adultă.

Dereglări patologice posibile:

- *cantitative* – dereglări ale sintezei sincronizate ale lanţurilor peptidice cu dispariţia echimolecularităţii (insuficienţa unora şi acumularea în exces a altora); lanţurile neîmperecheate, acumulate în exces, formează agregate insolubile şi precipită în eritroblaşti sub formă de incluziuni intracelulare, favorizînd moartea prematură şi insuficienţa funcţională: sindroame thalassemice (care pot fi alpha- sau beta-thalassemii, după lanţul peptidic a cărui sinteză este afectată);
- *calitative:*
  - ◊ producerea de lanţuri peptidice anormale prin:
    - înlocuirea unui aminoacid cu altul: Hb-patia S
    - absenţa unor aminoacizi (consecutiv unei deleţii): Hb Gun Hill, Hb Freiburg
    - lanţuri superlungi prin lipsa stopării la timp a sintezei lanţului: HbCS, Hb Karia, Hb Wayne
    - crossing-over anormal cu fuziune de gene, structura lanţului fiind la un capăt de un tip şi la celălalt de un alt tip: Hb Lepore
  - ◊ împerechere anormală de lanţuri peptidice normale: Hb H, Hb Bart's
  - ◊ afectarea legării hemului de globină: Hb Hammersmith, Hb Torino etc.

Rapel fiziopatologic:

Consecinţele fiziopatologice ale prezenţei de Hb anormală sunt:

- ❖ alterări ale solubilităţii hemoglobinei – ca în cazul Hb S, forma redusă (la desfacerea O_2 de Hb) trecînd în stare de gel semisolid, cu rigidizare şi deformare eritrocitară (siclizare) ceea ce are drept consecinţă hipervîscozitate sanguină, tromboze vasculare, hemoliză; *fenomenul de sludge* favorizează la rîndul său hipoxia şi acidoza, deci siclizarea, cu închiderea unui cerc vicios;
- ❖ instabilitatea hemoglobinei, cu tendinţă de precipitare în hematiile circulante şi apariţia de corpi Heinz, fagocitare splenică şi hemoliză;
- ❖ creşterea afinităţii Hb faţă de O_2, cu împiedicarea detaşării acestuia la periferie, hipoxie tisulară şi poliglobulie reacţională consecutivă; scăderea afinităţii Hb faţă de O_2, cu facilitarea eliberării acestuia la periferie are, din contra, un efect favorabil, făcînd anemia mai uşor tolerată decît ar indica nivelul Hb;
- ❖ methemoglobinizarea survine atunci cînd mutaţia structurală a Hb nu mai permite păstrarea Fe în stare redusă, ci doar în forma oxidată (Fe^{3+}), ceea ce afectează schimbul de O_2, cu hipoxie şi cianoză consecutivă, cu nuanţă albastră-cenuşie (ex. hemoglobinopatia M);
- ❖ hemoliză intramedulară sau intravasculară;
- ❖ sechestraţie şi fagocitare splenică.

2.1.3.1. Hemoglobinopatia S

Sinonime: drepanocitoza, anemia falcipară, siclemia.

Particularităţi diagnostice:

- **Clinic:**
  - ➢ heterozigoţii sunt asimptomatici, exceptînd stresurile fizice mari sau expunerea la hipoxie marcată cînd pot dezvolta infarcte viscerale;
  - ➢ homozigoţii dezvoltă anemie hemolitică severă din copilărie cu:
    - deficit de dezvoltare;
    - sindrom hemolitic: icter, splenomegalie, insuficienţă cardiacă (prin microinfarcte şi hemocromatoză), litază biliară, craniu "în perie" (prin hiperplazie medulară), osteoporoză (cu tasări şi prăbuşiri ale corpilor vertebrali);
    - sindrom vascular ocluziv (trombotic) cu infarcte viscerale: osoase (necroză de cap femural), pulmonare, mezenterice, renale, cerebrale, priaprism.
- **Hematologic:**
  - anemie uşor macrocitară şi hipocromă, cu hematii colţuroase, schizocite cu rezistenţă mecanică redusă şi rezistenţă osmotică crescută;
  - test de siclizare pozitiv (Hb S cristalizează în eritrocite la contactul cu metabisulfitul de Na, eritrocitul luînd formă de seceră);
  - electroforeza Hb evidenţiază Hb S.

Particularităţi terapeutice:

- **profilaxie:**
  - sfatul genetic în familiile afectate
  - evitarea expunerii la hipoxii severe şi prelungite;
- în caz de anemie severă (Hb < 7 g/dl) – **transfuzii de masă eritrocitară**; *atenţie!* excesul de transfuzii implică risc de izoimunizare, hemosideroză, infectare cu virus hepatitic B, C, HIV etc.; DESFEROXAMINA poate încetini apariţia hemosiderozei; administrarea de ACID FOLIC previne carenţa;
- **tratamentul crizei trombotice:**
  - încălzirea pacientului
  - hidratare
  - alcalinizare

Scanned with OKEN Scanner

- oxigenoterapie
- miovasculorelaxante
- analgetice;
- METILPREDNISOLONUL i.v. în doze mari ar fi eficient;

• **in extremis:**
- exsanguinotransfuzia parţială (sîngerare urmată de transfuzii pentru a reduce proporţia de Hb S)
- transplantul de măduvă osoasă (eficienţă bună, dar mortalitate ridicată);
- splenectomie (doar în caz de hipersplenism).

2.1.3.2. Beta-thalassemia (anemia Cooley, anemia mediteraneană) este cea mai frecventă hemoglobinopatie.

Eritroblaştii medulari cu exces relativ de lanţuri alfa (prin deficit de lanţuri beta) vor fi fagocitaţi intramedular → *eritropoieză ineficientă*; hematiile circulante cu precipitate de lanţuri alfa vor fi captate şi distruse precoce în splină şi ficat → *hemoliză periferică*; anemia severă şi hemoliza vor determina hiperplazie eritroidă reactivă, cu modificări osoase consecutive.

Forma heterozigotă poate evolua cu Hb normală, asimptomatic (thalassemia minima), sau uşor redusă (thalassemia minor).

Forma homozigotă evoluează cu anemie severă sau medie din primii ani de viaţă.

Particularităţi diagnostice:

• **Clinic:**
- facies "thalassemic" (hiperboselura oaselor frontale şi parietale, maxilare hiperdezvoltate, cu defecte de implantare a dinţilor);
- tendinţă la fracturi;
- splenomegalie cu hipersplenism.

• **Radiologic:** calotă "în perie", corticală subţire a oaselor lungi, osteoporoză.

• **Hematologic:**
- hematii palide, mici + hematii "în ţintă" ("pălărie de mexican");
- hemosideroză (prin politransfuzare şi hiperabsorbţie intestinală) cu melanodermie, DZ, ciroză, cardiomiopatie, disfuncţii endocrine;
- hipersideremie cu capacitate de saturare redusă a siderofilinei;
- electroforeza hemoglobinei: Hb F peste 50% confirmă diagnosticul.

Particularităţi terapeutice:

• **transfuzii** regulate (la 4-6 săptămîni) pentru a menţine Hb ≥ 11 g/dl;

• **tratament asociat:**
- chelatori ai fierului (DESFEROXAMINĂ) care previn hemosideroza
- ACID FOLIC (pentru a preveni carenţa de hiperconsum);

• **splenectomie** (în caz de hipersplenism cu hipersechestraţie splenică atestată).

N.B. Sfatul genetic şi diagnosticul prenatal al anomaliei permit decizia informată a cuplului asupra oportunităţii sarcinii şi păstrării produsului de concepţie.

2.2. AH dobîndite

2.2.1. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (boala Marchiafava-Micheli) ocupă un loc aparte, fiind singura anemie hemolitică cu defect corpuscular cîştigat.

Rapel etiopatogenic:

Leziunea ar afecta celula stem mieloidă – boală monoclonală – toţi descendenţii acesteia (eritrocite, trombocite, leucocite) fiind modificaţi. Celulele afectate prezintă un defect de membrană caracterizat prin hipersensibilitate la complementul activat prin calea alternă din cauza afectării proteinelor membranare protectoare: factorul accelerator al degradării (*DAF = decay accelerating factor*), factorul inhibitor al lizei reactive (*MIRL = membrane inhibitor of reactive lysis*), factorul de legare al c'8 (*c'8 binding protein*); sensibilitatea este mai accentuată la celulele tinere (reticulocite) care sunt lizate preferenţial. În consecinţă, se produce hemoliză intravasculară, hemoglobinurie şi pancitopenie.

Particularităţi diagnostice:

• **Clinic** – hemoliză cronică, cu paroxisme adesea în timpul nopţii (produse de acidoza nocturnă):
- dureri abdominale, lombalgii, cefalgie;
- febră, greaţă, vărsături;
- emisie nocturnă de urini hipercrome (cu normalizare diurnă);
- uneori colaps.

Complicaţii posibile:
◊ IRA (prin colmatarea tubilor renali cu Hb şi colaps circulator);
◊ tromboze venoase recidivante (prin activare trombocitară) viscerale sau periferice;
◊ CID cu manifestări hemoragice grave;
◊ infecţii (prin afectarea granulocitelor);
◊ crize aplastice pînă la mielofibroză;
◊ leucemizare (rareori) – LAMb.

Factori declanşatori ai crizei:
- efortul fizic;
- traumatismele (accidentale sau chirurgicale);
- infecţiile;
- transfuziile;
- vaccinările;
- unele medicamente (AINS, sulfamide, penicilină).

• **Hematologic:**
a) în periferie:
- anemie regenerativă, uşor macrocitară (ulterior, microcitară şi hipocromă prin epuizarea resurselor de fier)
- granulocitopenia apare rar, dar FAL este scăzută
- trombocitopenie adesea;

b) central: măduvă hiperplazică (bogată în eritroblaşti), ulterior cu tendinţă la hipoplazie.

• **Biochimic:**
- hiperbilirubinemie (predominant neconjugată);
- hiperhemoglobinemie (plasma apare roşie în criză);
- hemoglobinurie;

Scanned with OKEN Scanner

- hemosiderinurie;
- acetilcolinesterază globulară scăzută (semn patognomonic!).
- test Ham pozitiv: serul normal acidifiat hemolizează hematiile pacientului, dar nu şi după încălzire prealabilă (care inactivează complementul);
- testul cu sucroză (sau apă-zahăr) pozitiv (activează complementul, favorizînd hemoliza);
- testul lizei prin anticorpi izoimuni (în prezenţa complementului) pozitiv (nu lizează decît GR bolnave).

N.B. Testele de fragilitate mecanică şi osmotică sunt normale!

Particularităţi terapeutice:

- **evitarea factorilor precipitanţi;**
- în cazurile fără anemie (hemoliză redusă), **expectativa terapeutică** este preferabilă;
- anemia se corectează cu **transfuzii cu hematii spălate** (pentru a evita prezenţa complementului activat şi a izoanticorpilor care-l activează);
- **corticoterapie:** PREDNISON 30-40 mg/zi (doar în caz de pozitivare a testului Coombs);
- **terapie marţială** în cazul apariţiei carenţei de fier (risc: poate declanşa o criză hemolitică!);
- **hidratare** orală (parenterală în caz de intoleranţă digestivă) în criză (pentru a preveni apariţia IRA) sau perfuzie cu DEXTRAN 500-1000 ml/zi;
- **anticoagulante** în caz de complicaţii trombotice patente, la nevoie şi **trombolitice;**
- **anabolizante androgenice** (NANDROLONE DECANOAT 25-100 mg/săptămînă, FLUXIMESTERON 60 mg/zi timp de 30 zile, apoi 30 mg/zi) în cură cronică – ar rări accesele hemoglobinurice;
- **splenectomie** în cazurile cu splenomegalie şi hipersplenism patent atestat (sechestrare splenică);
- **transplant de măduvă osoasă** în cazurile cu hipoplazie severă sau aplazie constituie o alternativă reală.

2.2.2. AH imunologice

Rapel etiopatogenic:

Hemoliza imună poate fi:

- ❖ intravasculară – prin medierea sistemului complement;
- ❖ extravasculară – prin mecanism celular mediat de Ac.

Hemoliza intravasculară

Sistemul complement este format dintr-o cascadă de proteine/proenzime cu autoactivare iniţială urmată ulterior de activare secvenţială. Activarea poate fi declanşată prin:

- prezenţa de complexe Ag/Ac pe suprafaţa unor celule urmată de distrugerea acestora (calea clasică);
- apariţia unor structuri polizaharidice "citite" ca agresive (calea alternă, mai rapidă).

Hemoliza se produce intravascular şi are un caracter dramatic.

Hemoliza extravasculară

Se produce atunci cînd:

- eritrocitele sunt acoperite de Ac care nu fixează complementul;
- fracţiunile complementului se leagă de membrana eritrocitară fără a produce distrucţie imediată, dar favorizînd imunocitoaderenţă faţă de macrofage şi PMN neutrofile aflate în special în splină şi ficat.

Eritrocitul ataşat de celula fagocitară poate fi fagocitat sau acoperit de granulele litice ale fagocitului şi distrus. În caz de supravieţuire, eritrocitele se detaşează de fagocit şi îşi refac membrana ciuruită; aceasta va avea însă o suprafaţă mai redusă, căpătînd o configuraţie sferică (sferocite).

Hemoliza extravasculară are un caracter mai puţin dramatic.

Apariţia Ig producătoare de hemoliză survine în caz de:

- boli limfoproliferative;
- boli virale;
- boli autoimune;
- contact cu substanţe alergene (inclusiv droguri).

Anticorpii pot fi autoanticorpi sau alloanticorpi.

Autoanticorpii pot da reacţii cu Ag membranar fie în condiţii de temperatură normală (aglutinine la cald), fie la expunerea la frig (aglutinine la rece), fie în doi timpi (fixare la rece şi hemoliză ulterioară la încălzire = aglutinine bifazice).

N.B. Testul Coombs indirect (+) distinge AH imunologice faţă de AH neimunologice.

2.2.2.1. AH autoimune – sunt cele mai frecvente.

Particularităţi diagnostice:

A. Forma cu anticorpi la cald

- **Context etiologic:** LLC, LES, MM, limfoame, dar, în 2/3 din cazuri, este idiopatică.
- **Clinic:** anemie hemolitică cronică (de intensitate variată), cu splenomegalie şi icter moderat.
- **Biologic:**
  - testul Coombs direct evidenţiază IgG ± complement pe suprafaţa hematiilor;
  - Ac membranari eritrocitari anti Rh.

B. Forma cu anticorpi la rece

- **Context etiologic:** limfoame maligne, colagenoze, pneumonii cu Mycoplasma, mononucleoză infecţioasă, idiopatic.
- **Clinic:** fenomene de tip Raynaud sau acrocianoză (accentuate la frig prin aglutinarea hematiilor în vasele tegumentelor); hemoliza este de obicei extravasculară, iar hemoliza intravasculară brutală (cu hemoglobinurie) poate fi declanşată de expunerile la frig.
- **Biologic:**
  - anemie cu hematii aglutinate în fişicuri;
  - aglutinine la rece de tip IgM (+);
  - test Coombs direct (+);
  - Ac membranari eritrocitari anti-I.

C. Hemogobinuria paroxistică la rece

- **Cauza:** Ac Donath-Landsteiner (specific pntru Ag P de pe membrana hematiei) capabil de a lega complementul.
- **Clinic:** accese de hemoliză intravasculară + hemoliză la expunerea la rece.

Scanned with OKEN Scanner

- **Biologic:**
  - evidenţierea de aglutinine bifazice;
  - anticorpi membranari eritrocitari anti-P prezenţi.

Particularităţi terapeutice:

- **tratament etiologic** (ori de cîte ori este posibil);
- **evitarea frigului** (în cazul aglutininelor la rece), **şi expunerii la toxice, medicamente, infecţii;**
- **corticoterapie:** PREDNISON 1 mg/kgc pînă la normalizarea hemogramei, apoi se reduce progresiv la 15 mg/zi, pînă la negativarea testului Coombs (rezultate: ameliorare în 66% din cazuri, remisiune completă în 5% din cazuri);
- GAMA-GLOBULINĂ i.v. în doze mari (0,5-1 g/kgc/zi × 5 zile) poate fi eficientă în cazurile refractare (ar bloca receptorii gama-Fc ai macrofagelor, stopînd afectarea eritrocitelor sensibilizate);
- **splenectomia** (în caz de eşec după 3-6 luni de corticoterapie, dar cu condiţia obligatorie a probării sechestraţiei splenice la testul cu hematii marcate!) permite remisiunea completă în 60% din cazuri (prin stoparea formării de Ac); iradierea splinei poate fi aplicată în cazul în care splenectomia este contraindicată;
- **imunodepresive** (în caz de eşec, în extremis): AZATHIOPRINĂ, CICLOFOSFAMIDĂ, 6-MERCAPTOPURINĂ, CLORAMBUCIL, administrate în doze moderate, cure scurte (1-3 luni); formele cu Ac la rece sunt mai rezistente la corticoterapie şi chiar la splenectomie, necesitînd instituirea imunoterapiei; în formele cu panaglutinine, se asociază imunodepresive corticoterapiei, pentru a diminua rapid sinteza acestora şi a permite transfuzia;
- **tratament substitutiv:** TRANSFUZII CU HEMATII SPĂLATE doar cînd Ht < 10% sau/şi GR < 1,5 mil/mm³ (există risc de hemoliză!);
- **tratament adjuvant:** ACID FOLIC, DRENAJ BILIAR (obligatorii în formele cronice).

N.B. În formele cu Ac la rece, consecutive mononucleozei infecţioase sau pneumoniei atipice primare, tratamentul se limitează la repaus în cameră încălzită + supraveghere activă + transfuzii de eritrocite spălate (în formele severe). Formele de hemoglobinurie la frig secundare luesului se vindecă odată cu acesta.

2.2.2.2. **AH izoimune** sunt consecinţa formării de izo-Ac posttransfuzional sau în cadrul bolii hemolitice a nounăscutului.

2.2.2.3. **AH imunoalergice** sunt provocate de expunerea la medicamente prin 3 mecanisme:

◊ *tip penicilinic* (penicilina se poate combina cu componente de suprafaţă ale hematiei, formînd antigene care vor provoca formare de anticorpi);

◊ *tip stibophen* (la fenacetină, aminofenazonă, chinină, chinidină, sulfamide, clorpromazină – acestea se combină cu anumite proteine serice, formînd antigene care, împreună cu anticorpii produşi faţă de acestea, vor alcătui complexe care vor fi absorbite pe suprafaţa eritrocitului activînd complementul şi declanşînd liza hematiei = innocent bystander);

◊ *tip metil-DOPA* (cel mai frecvent, inhibă LyT supresor şi activează consecutiv LyB, declanşînd hemoliză cu aglutinine la cald).

Particularităţi terapeutice:

- **stoparea administrării drogului;**
- **corticoterapie + tratament substitutiv** (în cazurile grave);
- **hemodializă** (în cazurile foarte grave, cu IRA).

2.2.3. Anemiile hemolitice toxice

Particularităţi diagnostice:

a) anamnestic: eventual consum de medicamente sau expunere la toxice;

b) hematologic: prezenţa de corpi Heinz şi schizocite.

2.2.3.1. AH prin toxice de membrană

Etiologie: cloroform, tetraclorură de carbon, benzen, toluen, venin de cobră, saponină.

Patogenie: toxicele acţionează asupra fosfolipidelor, alterînd permeabilitatea şi elasticitatea membranei, ceea ce favorizează sechestrarea în vasele mici (în special splenice) şi hemoliza (aceasta va fi direct proporţională cu doza şi durata administrării).

2.2.3.2. AH prin toxice enzimatice

Etiopatogenie:

- acţiune asupra sistemului glutationului, menţinînd Hb în stare redusă (toxice oxidante): anilină, nitriţi, nitraţi, nitrobenzen, nitrotoluen, fenacetină, sulfamide, fasole din specia Fava;
- acţiune asupra G-6-PD, prin interferarea ciclului pentozofosfat (sunt afectaţi doar cei cu deficienţe congenitale): chinină, primaquină, sulfamide, fenacetină, antipirină, amidopirină, izoniazidă, cloramfenicol.

2.2.4. AH infecţioase

Etiologie:

- avorturi septice;
- paraziţi (malarie, toxoplasmoză);
- virusuri;
- bacterii (Cl. welchii).

2.2.5. AH prin agenţi fizici (prin hemoliză mecanică) în caz de: arsuri, proteze mecanice valvulare sau vasculare, anevrisme aortice calcificate, hiperoxie, radiaţii ionizante; hemoglobinuria de marş survine consecutiv "sfărîmării" mecanice a hematiilor în cursul marşurilor prelungite.

2.2.6. AH din bolile microangiopatice

Afecţiunile microvasculare se pot însoţi de apariţia în microcirculaţie a unei reţele de fibrină care determină fragmentarea hematiilor (hemoliză). Eliberarea materialului procoagulant poate fi cauzată de:

- infecţii severe sistemice cu germeni Gram negativi (endotelite toxico-septice);
- leucemii acute promielocitare;
- embolii amniotice;

Scanned with OKEN Scanner

- carcinoame;
- HTA malignă.

Apariţia materialului procoagulant (tromboplastinic) determină coagulare autoîntreţinută (microtrombi în microcirculaţie), având drept consecinţe:

- ischemia celulară a teritoriului tributar;
- consumul factorilor coagulării, cu hipocoagulabilitate consecutivă şi sindrom hemoragic sever;
- hemoliză intravasculară.

Particularităţi diagnostice:

TRIADA:

1) **prezenţa afecţiunii cauzale** generatoare de microangiopatie şi material procoagulant (vezi mai sus);
2) **coagulopatie de consum**
   - hemoragii cutaneo-mucoase
   - trombocitopenie
   - scăderea factorilor coagulării (fibrinogen, factorii V şi VIII)
   - TP alungit (IQ scăzut)
   - timpul parţial de protrombină crescut
   - apariţia în sînge şi în urină a PDF;
3) **anemie hemolitică** de gravitate medie, cu fragmente de hematii (schistocite) şi scăderea haptoglobinemiei.

Particularităţi terapeutice:

1. substituţia de urgenţă a factorilor absenţi ai coagulării:
   - plasmă proaspătă
   - concentrat plachetar
   - factor VIII, fibrinogen, antitrombină III;
2. heparinoterapie;
3. tratament cauzal.

Scanned with OKEN Scanner

51. INSUFICIENŢA MEDULARĂ GLOBALĂ

DEFINIŢIE: incapacitatea ţesutului hematopoietic de a produce celule sanguine funcţionale în cantitate suficientă.

Noţiunea include atît modificările cantitative de depopulare medulară constituţională sau dobîndită, cunoscute şi sub denumirea de *aplazie medulară*, cît şi modificările secundare reprimării (înlocuirii) medulare prin tumori, granuloame sau fibroză.

INCIDENŢĂ: maximă în aplaziile toxice → 1/60.000-1/80.000 locuitori (cu vîrsta cuprinsă între 15 şi 30 de ani, respectiv între 50 şi 65 de ani).

RAPEL ETIOPATOGENIC

1. Contextul etiologic poate clasifica aplazia medulară în:

❒ primitivă (familială);

❒ secundară:

- expunere acută la radiaţii ionizante sau substanţe radioactive (profesional, accidental, conflictual), efectul fiind dependent de doza de radiaţii
- toxice industriale (efect dependent de doză): benzenul şi derivaţii săi, tetraclorura de carbon
- medicamente (efectul depinde adesea de susceptibilitatea individuală mai mult decît de doză):
  - cloramfenicol
  - quinacrină
  - săruri de aur
  - fenilbutazonă
  - sulfonamidă
  - anticonvulsivante (trimetadionă, metil-fenil-hidantoină)
  - ribavirină etc.
- viroze: citomegalovirus, parvovirus, v. Ebstein-Barr, virusuri hepatitice nonA-nonB.

N.B. În peste 50% din cazuri cauza nu este decelabilă.

2. Mecanisme patogenice

1) anomalii cantitative sau/şi calitative intrinsece ale celulelor stem hematopoietice (anemia aplastică congenitală);
2) supresia imunologică a hematopoiezei;
3) anomalii la nivelul micromediului medular care perturbă viabilitatea celulelor stem şi conlucrarea acestora cu elementele stromei;
4) anomalii cantitative şi calitative ale factorilor de creştere hematopoietici;
5) alterări în producţia de citokine cu efect inhibitor asupra hematopoiezei.

N.B. Aceste mecanisme sunt adeseori intricate.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Circumstanţele diagnosticării

- sindrom infecţios sever sau infecţii repetate;
- sindrom hemoragipar cutanat, mucos sau mixt, de severitate variabilă (riscul creşte cînd Tr < 20.000/mm³);
- sindrom anemic (astenie progresivă, ameţeli etc.);
- explorarea unui context malign;
- explorarea unui aspect modificat congenital;
- descoperire fortuită, în contextul altor investigaţii.

1.2. Prezumţia clinică

1.2.1. **Asocierea clinică** a celor 3 sindroame:

- *anemic* (paloare sclero-tegumentară);
- *hemoragipar* (purpură, echimoze, hemoragii mucoase);
- *infecţios* sever ± splenomegalie ± leziuni ulcero-necrotice bucale).

1.2.2. **Context etiologic sugestiv:**

- consum sau expunere la substanţe cu potenţial toxic medular:
  - antagonişti ai acidului folic
  - agenţi alkilanţi
  - antracicline
  - analogi purinici şi pirimidinici

Scanned with OKEN Scanner

- derivați benzenici
- cloramfenicol (uneori la doze mici!);

- context aplaziant medular prin iradiere voluntară sau accidentală;
- expunere la agenți infecțioși aplazianți medulari: virusuri, BK;
- context patologic compatibil cu aplazii medulare (carență de vit. B12 și acid folic, hemoglobinurie paroxistică nocturnă, timoame, terapie cu citostatice) sau dislocări medulare (leucoze acute și cronice, limfoame, metastaze medulare);
- context genetic cu expresie somatică și medulară (*b. Fanconi, sdr. Zinsser-Engman-Cole*).

1.3. Confirmarea biologică

Sîngele periferic:

- anemie normocromă normocitară aregenerativă;
- leucopenie cu neutropenie (< 1500/mm³);
- limfocitoză relativă (70-90%);
- trombocitopenie cu alungirea consecutivă a TS.

Măduva osoasă (puncția, adesea neconcludentă, săracă, impune repetarea sau, mai bine, biopsierea):

- reducere marcată a celulelor hematopoietice;
- alterări ale micromediului;
- ± prezența de celule maligne care înlocuiesc global țesutul medular.

Aspectul medular poate da indicații asupra modului de instalare (brusc sau lent), asupra cauzei (toxică, radică, malignă) și asupra posibilităților de regenerare sau de evoluție a transplantului medular (după gradul de afectare a micromediului). *Biopsia medulară* este obligatorie pentru confirmarea diagnosticului pozitiv, a citologiei și a posibilităților evolutive; măduva este hipocelulară, invadată de țesut fibros și adipos, precum și de limfocite; se constată creșterea depozitelor de fier.

Alte investigații:

- teste biologice hepatice pentru aprecierea unei posibile etiologii virale hepatitice;
- test Ham înaintea oricărei transfuzii, pentru a diferenția de criza aplastică medulară din hemoglobinuria paroxistică nocturnă;
- dozarea vit. B12 și a acidului folic pentru a exclude aspectul aplazic medular din carențele respective;
- reacții imunologice – excluderea originii autoimune;
- studiul cariotipului în caz de malformații congenitale;
- teste biologice specifice unui context malign;
- studiul cineticii fierului: hipersideremie, creșterea saturației siderofilinei.

2. DIAGNOSTICUL DE SEVERITATE

Criterii:

- sanguine
  - nr. de neutrofile
  - nr. de plachete
  - nr. de reticulocite
- medulare – celularitatea.

2.1. IMG ușoară

- Hb > 10 g/dl;
- PMN > 1000/mm³;
- Tr > 80.000/mm³.

Toleranța clinică este bună; necesită doar supraveghere.

2.2. IMG medie

- Hb ≈ 8 g%;
- PMN = 500-1000/mm³.
- reticulocite = 20.000-50.000/mm³;
- trombocite = 20.000-40.000/mm³.

Accidentele infecțioase și hemoragice dictează prognosticul. Necesită tratament de stimulare hematopoietică.

2.3. IMG severă

- PMN < 500/mm³;
- trombocite < 20.000/mm³;
- reticulocite < 20.000/mm³;
- măduvă cu hipocelularitate severă (< 25%) sau moderată, dar cu celule hematopoietice sub 30% din celulele reziduale.

Mortalitatea la 6 luni ≈ 80% în absența unui tratament susținut (inclusiv grefă medulară).

3. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

Precizarea contextului etiologic are atît importanță terapeutică (în cazul posibilității excluderii factorului determinant), cît și prognostică: cauzele congenitale și virale au prognostic mai sumbru, aplaziile secundare agenților chimici putînd evolua mai favorabil.

4. DIAGNOSTICUL COMPLICAȚIILOR

4.1. Complicațiile infecțioase

4.2. Complicațiile hemoragice

4.3. Complicațiile anemiei: cardiovasculare, neuro-psihice, tulburări de creștere

4.4. Complicațiile iatrogene

4.4.1. Complicațiile post-transfuzionale

- erori de tehnică;
- supraîncărcare hidrică neadecvată stării sistemului cardiovascular;
- izoimunizare în alt sistem decît ABO și Rh;
- SIDA;
- hepatită post-transfuzională;
- hemocromatoză.

4.4.2. Complicațiile corticoterapiei (*v. Astmul bronșic*)

4.4.3. Complicațiile androgenoterapiei

- afectare hepatică cu colestază și/sau citoliză (reversibilă);
- virilizare la femei.

4.4.4. Complicațiile imunodepresiei

- accidente alergice (în special la globulina antitimoci-

Scanned with OKEN Scanner

tară);
- infecţii.

N.B. Sarcina agravează evoluţia IMG.

5. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

5.1. Hipersplenismul (pancitopenie periferică)
- splenomegalie congestivă;
- limfoame splenice;
- hepatopatii cronice;
- boli infecţioase: TBC, lues, kala-azor;
- tezaurismoze.

5.2. Autoimunitatea
- sindroame limfoproliferative;
- LES.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Primul şi cel mai important obiectiv este îndepărtarea oricărui agent cauzal prezumtiv!

2. REFACEREA ŢESUTULUI HEMATOPOIETIC MEDULAR

2.1. Grefa medulară

Transplantul medular reprezintă terapia de elecţie pentru pacienţii sub 40 de ani cu formă severă de boală care au în fratrie un potenţial donator cu compatibilitate HLA totală; după vîrsta de 40 de ani riscurile cresc, putînd depăşi beneficiul, astfel încît – peste 50 de ani – grefa îşi pierde indicaţia.

Situaţiile în care este posibilă grefa singenică (de la frate geamăn monozigot) fiind rarisime, iar donatorii compatibili din fratrie fiind de asemenea insuficienţi, se folosesc donatori neînrudiţi, dar cu histocompatibilitate totală, sau donatori înrudiţi, dar cu histocompatibilitate parţială.

Se recomandă recurgerea la grefă cît mai precoce după diagnostic; cu cît se întîrzie, creşte riscul complicaţiilor (imunizări posttransfuzionale, infecţii) şi scade procentajul răspunsurilor şi al supravieţuirilor pe termen lung (supravieţuirea la 10 ani este de cca 80% la pacienţii care nu au fost transfuzaţi pregrefă şi cca 65% la cei politransfuzaţi).

Pentru transplantul de măduvă HLA-histocompatibilă se aplică anterior trei zile de tratament cu Ciclofosfamidă 150 mg/kgc/zi + doză totală de iradiere toraco-abdominală de 6 Gy. Prevenirea reacţiei grefă contra gazdă se face cu Ciclosporină A în administrare prelungită. Tehnicile recente de depletizare a măduvei de LyT prin Ac monoclonali au diminuat riscul respingerii.

Complicaţii majore:

1. Respingerea grefei (gazdă contra grefă) se poate produce fie de la început (absenţa grefării celulelor-suşă hematopoietice), fie secundar din cauza
a) profilaxiei imunosupresive insuficiente a gazdei sau
b) patologiei imune subjacente (mecanism al bolii de bază);
mortalitatea este crescută, şansa de reuşită în caz de repetare a transplantului fiind de doar 30%.

2. Boala grefă contra gazdă este mediată de celulele imunocompetente ale donorului şi poate apărea tardiv, cu evoluţie acută sau cronică.

2.2. Tratamentul imunosupresor

Este justificat de conceptul intervenţiei unui mecanism patogenic imunologic în patogenia IMG.

2.2.1. Globulina anti-timocitară (GAT) constituie tratamentul de elecţie al pacienţilor la care nu se aplică grefa medulară.

Mod de acţiune: inhibarea şi citoliza LyT (care scad rapid sub 10% din nivelul de bază) cu reducerea consecutivă de limfokine supresive.

Mod de administrare: 10-20 mg/kgc/zi i.v. lent (în 4-6h) × 7-14 zile (în medie 10 zile) sau 40 mg/kgc/zi × 4 zile.

Eficienţă terapeutică: cca 50% din pacienţi răspund la tratament; efectul este progresiv; deşi normalizarea hemogramei este rară, tabloul clinic se ameliorează (scade incidenţa infecţiilor şi accidentelor hemoragice, precum şi necesitatea transfuziilor), permiţînd o supravieţuire de 40-75% la 1 an.

Efecte secundare: alergice (inclusiv boala serului); impun: 1) testare prealabilă s.c. cu 0,1 ml din diluţia 1‰ 2) asociere de METILPREDNISOLON 40 mg/kgc/zi × 14 zile.

2.2.2. Globulina anti-limfocitară (GAL) are o eficacitate asemănătoare.

Mod de administrare: 0.75 ml/kgc/zi i.v. lent (în 8-12h) × 8 zile, asociată cu METILPREDNISOLON 5 mg/kgc/zi în zilele 1-8 şi 1 mg/kgc/zi în zilele 9-14.

2.2.3. Ciclosporina

Mod de acţiune: inhibă funcţia LyT, în special producţia de limfokine.

Indicaţii: ca tratament de linia a II-a, la pacienţii rezistenţi la GAT sau GAL.

Mod de administrare: 12 mg/kgc/zi (ajustînd doza săptămînal sau bilunar pentru a menţine ciclosporinemia în limitele a 200-500 µg/l) × mn. 3 luni; în caz de răspuns favorabil, se continuă pînă la obţinerea efectului hematologic maxim, apoi se scade lent (în cîteva luni). Efectul poate persista după sevraj.

Efecte secundare:
- retenţie azotată (moderată);
- hepatocitoliză (impune întreruperea tratamentului timp de 1-4 zile şi reluarea cu doze mai mici; în caz de persistenţă a citolizei, tratamentul se suspendă);
- HTA;

Scanned with OKEN Scanner

- hiperplazie gingivală;
- alterări neuropsihice (prin hipomagneziemie?);
- infecții (Pneumocystis carinii).

N.B. Tratamentul combinat, secvențial (GAT urmată de ciclosporină) ar determina o frecvență mai mare (dublă) a răspunsului, efect prompt și complet, reducînd recăderile, dar fără a crește durata supraviețuirii.

2.2.4. Corticoterapia cu METILPREDNISOLON 20-50 mg/kgc/zi are eficiență în doar 12-15% din cazuri; în doze mici (1 mg/kgc/zi) se asociază la tratamentul cu GAT și GAL.

2.3. Terapia mielostimulantă

2.3.1. Tratamentul cu androgeni ar stimula producția de eritropoietină și proliferarea progenitorilor eritrocitari și granulocitari.

Indicații: formele medii cu evoluție cronică.

Preparate:

° METILTESTOSTERON;
° TESTOSTERON PROPIONAT;
° OXIMETOLON.

Mod de administrare: 1-5 mg/kgc/zi × 3-6 luni.

Eficiența se manifestă predominant pe linia eritrocitară, mai puțin pe cea granulocitară, excepțional pe cea plachetară, răspunsul putînd fi precoce (la 2-4 săptămîni) sau tardiv (5-6 luni). Uneori se obțin remisiuni complete, persistente și după stoparea medicației. Poate crește eficiența GAT în asociere cu corticoterapia (în formele severe).

Efecte secundare (dispar la sevraj):

- virilizare;
- tulburări de creștere (accelerare, apoi stagnare);
- adenom de prostată;
- retenție hidro-salină;
- afectare hepatică (citoliză, colestază).

2.3.2. Factorii de creștere a hematopoiezei sunt utilizați pentru stimularea progenitorilor medulari (în special granulocitari):

° G-CSF sau GM-CSF – factori de stimulare a coloniilor granulocitare sau macrofago-granulocitare, obținuți prin recombinare genică – administrați în doze de 250-300 mg/zi determină creșteri ale PMN la majoritatea pacienților, dar cu revenire la valorile inițiale după stoparea administrării.

3. SPLENECTOMIA

Mecanisme:

- suprimarea efectului inhibitor asupra hematopoiezei;
- alungirea duratei de viață a hematiilor și a plachetelor (splina fiind organul de sechestrare și distrugere).

Indicații (limitate):

- forme moderate, cu măduva doar hiporegenerativă, sensibile la corticoterapie;
- forme cu sechestrare splenică crescută atestată.

4. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

4.1. Tratamentul anemiei

4.1.1. Profilaxia sîngerărilor

- evitarea traumatismelor;
- periaj dentar cu periuță moale;
- contraindicarea injecțiilor intramusculare;
- utilizarea aparatelor de bărbierit electrice (în locul lamelor);
- prevenirea/scurtarea sîngerărilor catameniale abundente sau chiar inducerea amenoreei;
- evitarea lezării mucoase digestive prin preparate medicamentoase;
- evitarea eforturilor brutale (în special a celor cu posibilitate de creștere a presiunii intracraniene).

4.1.2. Tratamentul accidentelor hemoragice

4.1.2.1. Tratamentul hemostatic local

4.1.2.2. Tratamentul hemostatic general

- transfuzii cu SÎNGE INTEGRAL, proaspăt, bogat în plachete și factori ai coagulării;
- transfuzii de trombocite, optim de la persoane histocompatibile în sistemul HLA pentru a evita dezvoltarea imunorezistenței; indicația este stabilită de gravitatea sîngerării și nu de numărul absolut al trombocitelor (trombocitopenii de 10-15.000/mm³ pot fi perfect tolerate, în schimb existența unei soluții de continuitate în boli cu potențial hemoragic poate determina hemoragii grave care impun tratament substitutiv la valori ale trombocitelor de 50.000/mm³);
- ACID ε-AMINO-CAPROIC 1 f = 5 g/6h p.o. sau
- ACID TRANEXAMIC 1 f = 500 mg/6h i.v. pentru creșterea stabilității trombului hemostatic;
- transfuzii de CONCENTRATE ERITROCITARE (hematii spălate, resuspendate) în caz de anemie importantă (< 6 g/dl).

N.B. La persoanele candidate la grefă medulară se vor evita pe cît posibil transfuziile (în special la donorii familiali) pentru a evita imunizările; in extremis, se vor prefera produse de leucocite iradiate, de la donatori fără infecții cu citomegalovirus în antecedente.

4.2. Tratamentul infecțiilor

4.2.1. Evitarea infecțiilor

- igiena corectă a persoanei și a mediului;
- evitarea spitalizărilor în afara situațiilor de necesitate;
- evitarea traumatismelor cutaneo-mucoase;
- evitarea administrării parenterale a medicației;
- decontaminare digestivă prin antibiotice neresorbabile (aminoglicozide, polipeptide, vancomicină, amfotericină B); se practică după examinarea bacteriologică de 2-3 ori/săptămînă a materiilor fecale și aplicarea selectivă și intermitentă a antibioticului; administrarea continuă se evită din cauza riscurilor de selectare a unor sușe rezistente și colonizare cu fungi + preț de cost ridicat.

Scanned with OKEN Scanner

N.B. Antibioterapia profilactică nu este indicată deoarece:
- prezintă risc toxic;
- poate selecta bacterii rezistente;
- are cost ridicat.

4.2.2. Tratamentul episoadelor febrile

Orice episod febril în context de granulocitopenie/neutropenie impune:

- **anamneză amănunţită şi examen obiectiv minuţios** pentru orientarea spre focarul infecţios şi posibilul agent infectant;
- **prelevare de produse biologice** pentru examene bacteriologice (urină, sînge, spută, plăgi, catetere) şi însămînţări pe medii de cultură (inclusiv pentru fungi);
- demararea unui **tratament antibiotic empiric**, pe criterii de probabilitate (germenii cu cel mai mare risc potenţial fiind: S. aureus, E. coli, Pseudomonas, S. epidermidis), asociind
  - peniciline de semisinteză (AMOXICILINĂ, AMOXICILINĂ + ACID CLAVULANIC, TICARCILINĂ, PIPERACILINĂ) + aminoglicozid (GENTAMICINĂ, AMIKACINĂ, NETROMICINĂ) sau
  - cefalosporine (CEFUROXIMĂ, CEFTAZIDIMĂ) + aminoglicozid sau
  - chinolone de generaţia a III-a (OFLOXACINĂ, PEFLOXACINĂ, CIPROFLOXACINĂ);

  în caz de suspiciune a unei infecţii cu Gram (+), în special stafilococ, se preferă VANCOMCINA;
  în caz de suspiciune a unei infecţii fungice – ITRACONAZOL, FLUCONAZOL;
  ulterior, tratamentul se va ajusta conform antibiogramei;
- TRANSFUZIILE DE CONCENTRATE GRANULOCITARE se rezervă cazurilor de infecţie severă, documentată, insuficient controlate medicamentos.

5. STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Criterii de alegere a terapiei de primă intenţie:

❒ vîrsta pacientului;

❒ existenţa unui potenţial donor (numai în cazul pacienţilor sub 45 de ani se va practica tiparea HLA la pacient şi fratria sa).

(1) Pacienţii sub 20 de ani → TRANSPLANT MEDULAR cît mai rapid, cu evitarea pe cît posibil a transfuziilor pre-transplant; în absenţa unui donator în fratrie, se recurge la o rudă cu compatibilitate parţială sau la un donator străin compatibil; această conduită ar avea rezultate optime şi complicaţii reduse; în lipsă, se recurge la IMUNOSUPRESOARE.

(2) Pacienţii de 20-45 de ani:

a) fără donator → IMUNOSUPRESIE;

b) cu donator potenţial → se va aprecia utilitatea transplantului, în funcţie de severitatea bolii, status, complicaţii potenţiale (mai frecvente la această categorie de vîrstă), sau imunosupresie.

(3) Pacienţii peste 45 de ani → exclusiv IMUNOSUPRESIE.

Algoritmul de tratament:

* *În caz de imposibilitate, eşec sau recădere după grefă*, se utilizează **imunosupresia.**

* *În caz de eşec sau complicaţii majore la imunosupresoare*, se administrează **corticoterapie** în doze flash (METILPREDNISOLON 0,5-1 g/zi × 5 zile) ± **factori de creştere.**

* *În caz de eşec al corticoterapiei* (sau asociat acesteia de la început) – **terapie stimulativă cu androgeni.**

Scanned with OKEN Scanner

52. LEUCEMIILE

DEFINIŢIE: boli ale ţesutului hematopoietic caracterizate printr-o proliferare clonală excesivă de tip malign, cu blocaj al diferenţierii (maturaţiei), precum şi printr-o alterare a diabazei, ceea ce conduce la apariţia de celule tinere în circulaţie; proliferarea de celule maligne deprimă şi înlocuieşte ţesutul hematopoietic normal.

În funcţie de domiciliul normal al celulelor hematopoietice (medular sau în ganglionii limfatici, splină, ficat) se disting *sindroame mieloproliferative* şi *sindroame limfoproliferative*:

- *Proliferările mieloide* deversează de regulă în sînge un număr crescut de globule albe – **leucemia mieloidă** – fie **acută** (cu un număr mare de celule maligne imature: mieloblaşti sau promielocite), fie **cronică** (cînd majoritatea celulelor maligne deversate în circulaţie sunt deja ajunse totuşi în stadiul de granulocit).
- *Proliferările limfoide* pot să nu elibereze în sînge celule maligne (limfoamele) sau să deverseze fie celule maligne tinere – **leucemie acută limfoblastică** – fie adulte – **leucemie limfocitară cronică.**

RAPEL ETIO-PATOGENIC

Mecanismul proliferării maligne nu este pe deplin înţeles. Iniţierea procesului ar fi indusă de alterarea materialului genetic al unei celule tinere hematopoietice (modificare produsă la nivelul zonei care controlează funcţia proliferativă), avînd o dublă consecinţă:

- apariţia şi proliferarea haotică şi accelerată a unei clone maligne;
- inhibarea liniei celulare normale.

Factorii de mediu care ar determina alterarea materialului genetic (factori mutageni) pot fi:

a) fizici – radiaţii în doze mari;
b) chimici – benzen, alkilanţi, dioxină, solvenţi, erbicide;
c) biologici – virusuri (adenovirusuri, retrovirusuri).

Alterările genetice ar consta în anomalii de tip structural, în special translocaţii (tipul acestora fiind determinant pentru un anumit tip de leucemie – ex.: cromosomul Ph în leucemia granulocitară cronică).

Condiţiile proliferării clonei maligne:

- mutaţii la nivelul genelor supresoare de tumori (GST), ceea ce conduce la abolirea funcţiei;
- deficienţe imunologice ereditare sau dobîndite (incapacitatea de a identifica şi elimina clonele patologice);
- producere (de către celulele maligne înseşi) a unor factori hematologici de creştere (IL-1, IL-6, TNFα, GM-CSF).

Evoluţia clinică va depinde de gradul de maturaţie şi de viteza de multiplicare a celulei maligne.

Simptomatologia va fi consecinţa a trei fenomene:

- infiltrarea şi înlocuirea celulelor medulare normale cu celule leucemice, ceea ce determină *anemie*, *neutropenie* (infecţii) şi *trombocitopenie* (sindrom hemoragipar);
- infiltrarea cu celule leucemice a altor ţesuturi şi organe;
- hiperactivitate metabolică (atunci cînd turnover-ul masei celulare maligne este ridicat) – transpiraţii, scădere ponderală.

Scanned with OKEN Scanner

A. LEUCEMIILE ACUTE

I. LA MIELOBLASTICĂ (MIELOGENĂ)

DEFINIŢIE: LAM reprezintă o proliferare clonală a celulei blastice a seriei mieloide, transformată malign.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

- apare de obicei la tineri;
- **debut** insidios (cel mai frecvent):
  - astenie
  - hemoragii

  mai rar, dramatic:
  - febră mare
  - alterarea stării generale (astenie, adinamie)
  - paloare intensă
  - sîngerări
  - gingivită hipertrofică;
- **perioada de stare** – *TRIADA*:
  1) sindrom anemic (paloare, astenie, ameţeli, cefalee, tahicardie, tahipnee, palpitaţii)
  2) sindrom infecţios (ulceraţii necrotice: amigdaliene, bucale, infecţii diverse)
  3) sindrom hemoragic (gingivoragii, epistaxis, hematurie, HDS)

  plus
  - ◊ sindrom de impregnaţie osoasă – dureri uneori insuportabile din cauza infiltrării osoase cu ţesut malign
  - ◊ febră (posibilă şi în absenţa infecţiei).

  Adenosplenohepatomegalia este slab reprezentată sau lipseşte.

1.2. Confirmarea biologică

A. Sîngele periferic:

- hiperleucocitoză (60.000-100.000/mm³), dar, în 50% din cazuri, tabloul este aleucemic (număr normal de GA) sau chiar subleucemic (cu leucopenie!), cu *mieloblaşti atipici* ("paramieloblaşti" prezentînd corpi Auer şi granulaţii azurofile) + *hiatus leucemic Naegeli* (absenţa formelor de trecere între celulele tinere şi cele adulte).
- anemie severă;
- trombocitopenie severă (sub 40.000/mm³).

B. Măduva osoasă: proliferare intensă de celule blastice anormale (peste 30%), cu hipoplazia seriilor normale (prin înăbuşire).

Blaştii anormali prezintă *markeri specifici*:

a) citochimici:
- celulele mieloide – reacţia peroxidazelor (+) şi reacţia cu negru Sudan (+) – prezente la tipurile M_1, M_2 şi M_3
- celulele monocitare – reacţia esterazei nespecifice (+) – prezentă la tipurile M_4 şi M_5;

b) imunologici:
- celulele mieloide – Ag mieloizi
- celulele monocitare – Ag monocitari.

2. DIAGNOSTICUL TIPULUI DE LAM

Se face conform *clasificării* ***FAB*** (Grupul cooperativ franco-americano-britanic):

- ❑ **M_0** = LA mieloblastică nediferenţiată
- ❑ **M_1** = LA mieloblastică fără maturaţie (promielocite < 3%)
- ❑ **M_2** = LA mieloblastică cu maturaţie parţială (mieloblaşti + promielocite > 3%)
- ❑ **M_3** = LA promielocitară (> 30% promielocite; evoluează cu hemoragii grave prin CID)
- ❑ **M_4** = LA mielo-monocitară (> 20% mieloblaşti + promielocite şi > 20% promonocite + monocite)
- ❑ **M_5** = LA histio-monocitară (> 3% promonocite + monocite)
- ❑ **M_6** = LA eritro-leucemică tip Di Guglielmo (> 30% eritroblaşti + mieloblaşti > 30%)
- ❑ **M_7** = LA megacariocitară (blaşti nediferenţiaţi care reacţionează cu Ac anti-plachetari)

N.B. a) leucemia promielocitară (M_3) se caracterizează prin distrugerea granulelor care conţin enzime, ceea ce duce la apariţia CID (spontan sau la iniţierea tratamentului); tabloul periferic poate fi de pancitopenie, dar aspectul măduvei este caracteristic;

b) leucemiile monocitare (M_4, M_5) se însoţesc de infiltraţii tisulare proeminente (ex.: hiperplazie gingivală).

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

3.1. Aplazia medulară

- **clinic:** acelaşi tablou (anemie, infecţii, hemoragii);
- **biologic:** impune diferenţierea de formele subleucemice, necesitînd obligatoriu examenul măduvei osoase înaintea începerii tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

3.2. Metastazele osoase

- **clinic:** același tablou + (eventual) semnele tumorii primitive;
- **biologic:** tablou pancitopenic (prin înăbușirea medulară a hematopoiezei normale).

3.3. Criza blastică din LGC

- **clinic:** același tablou + splenomegalie;
- **hematologic:** bazofilie la examenul sîngelui periferic.

3.4. Reacția leucemoidă apare în context etiologic sugestiv, creșterea GA nedepășind însă 30.000/mm³, iar deviația la stînga nu ajunge la formele blastice.

II. LA LIMFOBLASTICĂ

DEFINIȚIE: LAL reprezintă o proliferare clonală malignă a celulelor blastice ale linei limfocitare.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumția clinică

- vîrsta – de obicei apare în copilărie;
- febră;
- adenosplenomegalie;
- infiltrații tegumentare, pulmonare, meningo-cerebrale, gonadice.

1.2. Confirmarea paraclinică

A. **Sîngele periferic:**

- hiperleucocitoză cu predominanța limfoblaștilor (identificabili, în caz de dubiu, prin reacția PAS, care evidențiază granule de glicogen);
- anemie + granulocitopenie + trombocitopenie (prin înăbușire).

B. **Măduva osoasă:**

- infiltrație limfoblastică;
- hipoplazia celorlaltor serii.

C. **Examenul lichidului rahidian** (atestă diseminarea cerebro-meningee):

- prezența de limfoblaști;
- creșterea β_2-microglobulinei.

N.B. Diferențierea biochimică a blaștilor în caz de dubiu:

Criteriul	Mieloblaști	Limfoblaști
Corpi Auer	+	–
Teste oxido-peroxidazice	+	–
Reacția PAS	–	+
Reacția TDT*	–	+

* TDT = terminal deoxinucleotid-transferaza

2. DIAGNOSTICUL TIPULUI MORFOLOGIC

Conform *clasificării* ***FAB***, se disting:

- ❑ L_1 = LAL a copilului (în care predomină microlimfoblaștii, de mărime egală); prezintă markeri limfocitari B, Ag CALLA (*common acute lymphocytic leukemia*) prezent; prognosticul este mai bun
- ❑ L_2 = LAL a adultului (cu limfoblaști și prolimfocite de mărime foarte variabilă); evoluează cu leucocitoză mai mare; prezintă markeri limfocitari T; prognosticul este mai rezervat
- ❑ L_3 = LAL cu celule de tip Burkitt (cu numeroase vacuole în citoplasmă); prognosticul este foarte sever

3. DIAGNOSTICUL FORMEI

LAL fiind mult mai puțin diferențiată ca diagnostic, prognostic și tratament (spre deosebire de LAM), se preferă încadrarea pe baza markerilor de membrană limfocitară:

3.1. LAL – forma comună (70% din cazuri) cu Ly care nu reacționează nici ca LyB, nici ca LyT, dar au Ag Greaves (specific); permit remisiuni terapeutice de lungă durată, deci prognostic bun.

3.2. LAL – forma cu celule T (20% din cazuri); are evoluție cu recăderi rapide, cu invadarea mediastinului și a SNC, deci prognostic rău.

3.3. LAL – forma cu celule B (2-5% din cazuri) corespunde tipului L_3 și au Ig pe suprafața membranei limfoblaștilor, formînd rozete cu EAC; are sensibilitate terapeutică slabă, deci prognostic rezervat.

3.4. LAL – forme neclasificate (10% din cazuri).

4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

4.1. Adenopatiile febrile

- virotice;
- TBC spleno-ganglionară;
- bruceloză;
- endocardită infecțioasă.

4.2. Limfomul leucemizat

4.3. Alte pancitopenii

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL LEUCEMIILOR ACUTE

Scop: obţinerea remisiunii complete (RC).

REMISIUNEA COMPLETĂ

În sînge:
- Hb > 12 g/dl
- GA = N
- PMN > 2000/mm³
- Tr > 100.000/mm³
- absenţa blaştilor

În măduvă: blaşti < 5%

+ dispariţia diseminărilor viscerale

1. ECHILIBRAREA BOLNAVULUI

Este obligatorie deoarece reduce cu 25% decesele precoce prin infecţii şi hemoragii.

1.1. Tratamentul infecţiilor (90% cu bacili Gram negativi şi stafilococ şi 10% cu germeni oportunişti – *Pneumocystis carinii*):
- izolare în camere sterile sau semisterile;
- antibiotice cu spectru larg – *TRIADA*:
  1) penicilină de semisinteză
  2) cefalosporină de generaţia a III-a
  3) aminoglicozid

  continuînd încă 14 zile după cedarea febrei;

  în caz de eşec, poate fi eficient un tratament antifungic (FLUCONAZOL 400 mg/zi i.v.);
- masă leucocitară (cînd GA < 500/mm³), dar eficienţa este controversată.

1.2. Tratamentul hemoragiilor
- corecţia trombocitopeniei: CONCENTRAT PLACHETAR – indicat cînd Tr < 20.000/mm³ (sau < 30.000/mm³ la febrili);
- HEPARINĂ (50 mg/6h) în LA promielocitară cu CID!
- transfuzii cu sînge proaspăt, cu rol hemostatic şi substitutiv.

1.3. Corecţia anemiei prin transfuzii de masă eritrocitară (cînd Ht < 25%).

1.4. Reechilibrarea hidro-electrolitică şi acido-bazică (tulburările fiind cauzate de lezarea tubulară prin lizinurie, citoliza determinînd hiperpotasiemie).

1.5. Măsuri de cruţare a funcţiei hepatice suprasolicitată de medicaţie (controlul TGP, FA serice, bilirubinemiei).

1.6. Măsuri de profilaxie a nefropatiei urice provocată de aplicarea citostaticelor (pentru a menţine uricemia sub 6 mg/dl):
- asigurarea unei bune diureze (cca 100 ml/h);
- alcalinizarea urinei prin administrarea a 3 linguri/zi din amestecul citrat de sodiu 50 g + bicarbonat de sodiu 30 g;
- ALLOPURINOL 600 mg/zi (1 tb = 200 mg).

1.7. Combaterea leucostazei (risc de tromboză cerebrală cînd GA > 150.000/mm³!) prin:
- leucafereză;
- hidratare + alcalinizare;
- HIDROXIUREE în doze mici (2-3 mg/kgc/zi).

2. ERADICAREA MASEI DE CELULE LEUCEMICE

Principii:

1. **asociat** (principiul polichimioterapiei);
2. **sincronizat** (principiul cronoterapiei = sincronizarea ciclurilor celulare prin blocarea celulelor într-o anumită fază, pe măsură ce acestea o ating în mod spontan);
3. **secvenţializat:**
   - CURA DE INDUCERE
   - 1-2 CURE DE CONSOLIDARE
   - CURE DE ÎNTREŢINERE
   - CURE DE REINDUCŢIE (în caz de recădere)

Arsenalul terapeutic

A. Substanţe care interferează sinteza proteinelor şi a acizilor nucleici	
1. Antagonişti ai acidului folic	METOTREXAT (MTx)
2. Antagonişti ai purinelor	6-MERCAPTOPURINĂ (6-MP) 6-THIOGUANINĂ (6-TH)
3. Antagonişti ai pirimidinelor	5-FLUOROURACIL (5-FU) 5-FLUORODIOXIURIDIN (5-FDR) AZACITIDINĂ (AZC) CITOZINARABINOZID (CAR-Arac)
4. Alţi blocanţi ai sintezei ADN	HIDROXIUREE (HU) compuşi de NITROSUREE (BCNU, CCNU) PROCARBAZINĂ (PCZ)
5. Inhibitori ai sintezei proteice	L-ASPARAGINAZĂ (L-asp) AZASERINĂ (Aza)
B. Blocanţi ai duplicării, transcripţiei şi traducerii ADN	
1. Blocanţi ai duplicării	AZOTYPERITĂ
2. Blocanţi ai transcrierii	ACTINOMICINĂ (ACT)
antracicline	RUBIDOMICINĂ (RBD) DAUNORUBICINĂ (DNR) ADRIAMICINĂ (ADM)
3. Blocanţi ai traducerii	PUROMICINĂ (PRM)
4. Agenţi radiomimetici	BLEOMICINĂ (BLM) STREPTONIGRINĂ
C. Substanţe care acţionează asupra fusului celular	
	VINBLASTINĂ (VBL) VINCRISTINĂ (VCR) PODOFILOTOXINA

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea este necesară deoarece permite sincronizarea:

I. Vincristina blochează un mare număr de celule în mitoză (astfel încît se vor acumula în faza S de sinteză a ADN), de aceea se va administra discontinuu (la intervale mari), în doză mare;

II. alte droguri vor acționa apoi asupra celulelor blocate (sincronizate) în faza S, distrugîndu-le: Ciclofosfamida, Adriamicina, Citosin-arabinosidul; pe măsura distrugerii celulelor aflate în faza S, noi celule trec din faza G_0 în faza G_1 și vor ajunge în faza de diviziune, căzînd victimă distrugerii (fenomenul de recrutare).

N.B. a) recent s-a depistat o genă responsabilă de rezistența la droguri ("multiple drug resistance");

b) Verapamilul ar scădea rezistența la droguri, permițînd reducerea dozei de citostatic (în special în cazul Doxorubicinei).

2.1. Tratamentul citostatic al leucemiei acute mieloblastice

2.1.1. Cura de inducere a remisiunii (RC = 50-70%) utilizează de regulă 4 droguri:

° CITOSIN-ARABINOSID (cel mai eficient – 40% RC în monoterapie);
° ANTRACICLINE;
° 6-MERCAPTOPURINĂ;
° 6-THIOGUANINĂ.

Principiu: se induce aplazie medulară cu citostatice care distrug celulele aflate în diviziune celulară și celulele leucemice, măduva fiind apoi repopulată cu celule normale dezvoltate din celulele stem aflate de obicei în faza G_0 și neafectate de citostatice.

Cel mai utilizat este **programul DAT:**

° DAUNORUBICINĂ 40 mg/m²/zi i.v. × 3 zile +
° ARABINOSID-C 200 mg/zi i.v. lent sau s.c. × 7 zile +
° 6-THIOGUANINĂ 100 mg/m²/zi p.o. × 7 zile
× 3 cure (cu 14-21 zile pauză între cure pentru refacerea măduvei).

Remisiune = 30-90% dintre cazuri (mai frecvent la copii).

În caz de eșec, se folosesc, în funcție de citostaticele disponibile, particularitățile cazului și experiența medicului, alte triple combinații:

◊ VINCRISTINĂ + ADRIAMICINĂ + ARABINOSID-C sau
◊ VINCRISTINĂ + METOTREXAT + ARABINOSID-C.

2.1.2. Cura de consolidare = 1-2 cicluri la 21 de zile, folosind asocierea cu care s-a obținut RC.

2.1.3. Cura de întreținere ar permite supraviețuiri de 30% la 5 ani; se folosesc diferite combinații:

Programul TRAP:

° THIOGUANINĂ 100 mg/m²/zi zilele 1-5 +
° RUBIDOMICINĂ 40 mg/m²/zi ziua 1
° ARABINOSID 100 mg/m²/zi zilele 1-5
° PREDNISON 30 mg/m²/zi zilele 1-5

Programul COAP:

° CICLOFOSFAMIDĂ 100 mg/m²/zi zilele 1-5
° ONCOVIN 2 mg i.v. ziua 1
° ARABINOSID 100 mg/m²/zi zilele 1-5
° PREDNISON 20 mg/m²/zi zilele 1-5

deci tot cure de 5 zile cu 14-21 de zile pauză.

2.1.4. Cura de reinducere utilizează aceeași schemă ca la inducerea primei RC sau droguri noi:

° AZACITIDINĂ sau
° RUBIDAZONĂ.

Eficiență = 50% din cazuri.

În caz de atingere meningo-cerebrală (profilaxia nu are eficiență) se asociază:

- CITOSAR 100 mg/zi intratecal × 2 săptămîni × 5 cure +
- IRADIEREA CRANIULUI (aceeași doză ca la LAL).

N.B. Repopularea măduvei în faza de aplazie citostatică se face rapid cu *hormoni hematopoietici umani recombinanți:*

- GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*)
- G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*)

2.2. Tratamentul citostatic al leucemiei acute limfoblastice

Particularitățile limfoblastului leucemic sunt decisive:

- Lb este foarte sensibil la acțiunea prednisonului;
- Lb nu poate sintetiza asparagina, fiind sensibil la L-asparaginază.

2.2.1. Cura de inducere a remisiunii

° PREDNISON 40 mg/m²/zi +
° VINCRISTINĂ 1,4 mg/m²/săptămînă

RC = 85% din cazuri (efecte toxice: leziuni SNC, secreție HAD).

Se poate asocia un al treilea drog pentru a obține RC mai de durată:

° L-ASPARAGINAZĂ 500 UI/m²/zi × 10 zile sau
° DAUNORUBICINĂ 30-60 mg/m²/zi i.v. × 3 zile (efecte toxice posibile: miocardice, hepatice).

În caz de diseminări cerebro-meningee (atestate de prezența Lb și de creșterea β_2-microglobulinei în LCR), se asociază obligatoriu:

- METOTREXAT 15 mg la 3 zile intratecal (pînă la vindecare) +
- COBALTOTERAPIE pe craniu.

Profilaxia recăderilor

Indicație: LAL cu prognostic sever, cu următorul tablou de debut:

- GA > 35.000/mm³;
- masă ganglionară mediastinală;
- coafectare SNC;
- FAL intens pozitivă;
- încadrare în tipul FAB L_3.

Scanned with OKEN Scanner

Tehnică:
- METOTREXAT intratecal 15 mg ± CITOSAR la 5 zile +
- IRADIEREA AXULUI CEREBRO-SPINAL cu **2400 R.**

Riscuri terapeutice:
- arahnoidită;
- paralizii;
- leziuni vasculare.

2.2.2. Cura de întreţinere

- 6-MERCAPTOPURINĂ 90 mg/m²/zi +
- METOTREXAT 25 mg/m²/săptămînă p.o.

2.2.3. Cura de reinducere a remisiunii – recăderea producîndu-se de obicei la nivelul SNC, se recomandă obligatoriu:
- tripla asociere: PREDNISON + VINCRISTINĂ + DAUNORUBICINĂ;
- intratecal: METOTREXAT sau CITOSIN-ARABINOZID;
- COBALTOTERAPIE pe craniu = **24 Gy.**

N.B. Limfocitopenia şi imunodepresia provocate de citostatice predispun la infecţii, în special cu *Pneumocystis carinii*, de aceea profilaxia cu TRIMETOPRIM este recomandabilă.

3. TRANSPLANTUL DE MĂDUVĂ

3.1. Transplantul de măduvă alogenică (de preferat de la rude HLA compatibile) sau singenică (de la fratele geamăn univitelin) ar stimula acţiunea Ly killer sau citolitică faţă de celulele maligne; histocompatibilitatea fiind imperfectă de obicei, există riscul reacţiei gazdă contra grefă (nu este posibilă grefa autologă); CICLOSPORINA este utilă pentru evitarea rejetului.

3.2. Grefa autologă foloseşte măduvă aparţinînd pacientului însuşi, recoltată după prima remisiune, purjată de elementele leucemice prin tratament cu citostatice şi Ac monoclonali, bolnavul suportînd în prealabil un tratament aplaziant subletal (citostatice + iradiere) care să distrugă celulele maligne in vivo. Perioada de aplazie este critică, necesitînd izolare în camere aseptice, tratament substitutiv (sînge), antibioterapie.

3.3. Grefa de sînge prelevat din cordonul ombilical – sîngele din cordonul ombilical, fiind bogat în celule suşă hematopoietice cu mare capacitate de reproducere, sunt necesari doar 100 ml de sînge; riscul reacţiei grefă contra gazdă este mai mic, celulele limfoide fiind imature. Metoda nu a fost încă omologată.

DIRECŢII DE CERCETARE TERAPEUTICĂ

- *substanţe reversoare* care să ajute celulele leucemice în depăşirea barajului spre diferenţiere şi maturaţie: ACID RETINOIC, NITROSOGUANINĂ;
- prepararea de medicamente antivirale cu eficienţă în leucemiile cu etiologie virotică sau producerea de vaccinuri.

B. LEUCEMIILE CRONICE

I. LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ

DEFINIŢIE: sindrom mieloproliferativ cronic consecutiv afectării de către stimulul oncogen a celulei suşă mieloide sau a celulei stem hematopoietice multipotente (dovadă fiind coafectarea celorlaltor serii hematopoietice), caracterizat prin creşterea excesivă a producţiei de granulocite (în special neutrofile) în teritoriile intra- şi extramedulare ale hematopoiezei, cu trecerea în sîngele periferic de celule aparţinînd întregii serii, de la mieloblast pînă la granulocitul adult (Dameshek, 1965).

IMPORTANŢĂ: anual 1 caz nou la 100.000; incidenţa creşte progresiv cu vîrsta (media = 30-60 de ani în momentul diagnosticului); B/F = 1,1.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1 Circumstanţele diagnosticării

- adesea întîmplător, în urma unei hemoleucograme efectuate ocazional;
- cu ocazia unei complicaţii (criză de gută, infarct splenic, priapism, hemoragii, tromboze);
- apariţia, la un adult de 30-50 de ani, de acuze sugestive pentru prezumţia diagnostică.

1.2. Prezumţia diagnostică

- astenie progresivă;
- anorexie, scădere ponderală;
- senzaţie de plenitudine în hipocondrul stîng, în special postprandial;

Scanned with OKEN Scanner

- splenomegalie (semnul cardinal, adesea sesizat de pacient!): masivă, dură, sensibilă (în caz de infarct splenic sau hipersplenită) cu iradiere spre umăr;
- hepatomegalie moderată (50% din cazuri);
- dureri osoase (în special la compresiunea sternului la nivelul spațiului V intercostal – *semnul Craver*).

N.B. Nu prezintă de regulă adenopatii!

1.3. Confirmarea diagnosticului

- examenul sîngelui periferic este de obicei concludent (mielograma nefiind caracteristică):
  - **leucocitoză** (100.000-400.000/mm³) **cu aspect pestriț al formulei** prin prezența întregii serii granulocitare, cu *toate formele de trecere* de la mieloblast la granulocitul adult (PMN ≈ 30-40%) + bazofilie (4-20%)
  - **poliglobulie + trombocitoză** (500.000/mm³) în faza inițială (sindrom mieloproliferativ); ulterior apare anemie discretă;
- **scăderea FAL în neutrofilele mature** (N = 10-100) = ***markerul citochimic al LGC***;
- **hiperuricemie + hiperuricurie** (turnover metabolic exagerat al nucleoproteinelor);
- **hiperciancobalaminemie** pînă la 2000 pg/ml (N = 150-1000 pg/ml) **+ hiperhistaminemie**;
- examenul citogenetic: **prezența cromozomului Philadelphia** (translocație Cr 22 → Cr 9) = ***markerul citogenetic al LGC*** (prezent în 90% din cazuri) – unica justificare a punctiei medulare.

2. DIAGNOSTICUL DE EVOLUTIVITATE

Evoluează **în pusee, cu recăderi și remisiuni:**

❑ *formele cu remisiuni complete* evoluează cca 5-6 ani, ajungînd, de regulă, la APLAZIE MEDULARĂ (25% din cazuri);

❑ *formele cu remisiuni scurte și incomplete* evoluează cca 2-3 ani, ajungînd de obicei la CRIZA BLASTICĂ.

2.1. Diagnosticul fazei cronice

- evoluează lent;
- prezintă concordanță între valoarea leucocitozei și gradul splenomegaliei;
- chimioterapia determină o remisiune incompletă, dar cu o bună calitate a vieții:
  - volumul splinei se normalizează
  - scade numărul GA (fără a dispărea Cr Ph)
  - dublează durata supraviețuirii (de la 2-3 ani netratată, la 5-6 ani tratată)
  - scade incidența complicațiilor (infecțioase, hemoragice și trombotice).

2.2. Diagnosticul fazei de accelerație (survine în 50-75% dintre cazuri):

- febră + alterarea stării generale;
- agravare clinică:
  - splenomegalie tumorală (rezistentă la tratament)
  - sindrom infecțios
  - sindrom hemoragic
  - sindrom anemic;
- agravare hematologică:
  - anemie
  - trombocitopenie (< 100.000/mm³)
  - hiperleucocitoză (cu scăderea celorlaltor serii)
  - \+ creșterea bazofilelor și eozinofilelor
  - \+ creșterea blaștilor (dar de aspect normal, spre deosebire de LAM) și a promielocitelor (fără a atinge 30% elemente tinere în măduvă și 20% în sînge);
- lipsă de răspuns la tratamentul obișnuit al formei cronice sau remisiune dificilă, incompletă și de scurtă durată.

2.3. Diagnosticul fazei de acutizare (transformare blastică)

Tabloul clinic și hematologic seamănă cu LAM (mai rar cu LAL!), dar splenomegalia tumorală și bazofilia diferențiază:

- blaști peste 30% în sînge și măduvă (pot atinge 80%!);
- insuficiență medulară;
- noi anomalii cromosomiale: dublu cromosom Ph, trisomie 8, isocromie 17;
- deces în cca 3 luni.

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAȚIILOR

3.1. Hemoragii – consecutive trombocitopeniei și trombocitopatiei.

3.2. Tromboze

- priapism penian și clitoridian;
- infarct splenic;
- infarct pulmonar.

3.3. Infecții – pneumonii, bronhopneumonii, ITU.

3.4. Iatrogene

- metabolice
  - criza de gută
  - litiaza urinară
- citostatice
  - alopecie, hiperpigmentări
  - amenoree
  - aplazie medulară (în caz de supradozaj).

3.5. Compresive (prin infiltrații leucemice, hemoragii)

- infiltrații subarahnoidiene;
- hemoragii cerebrale și cerebromeningeene.

3.6. Ruptura splenică (friabilitate a splinei tumorale).

4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

4.1. Reacțiile leucemoide granulocitare

- circumstanțe etiologice:
  - infecții acute sau cronice
  - tuberculoză (în special splenică)
  - neoplasme cu metastaze osoase;
- numărul de leucocite sub 50.000/mm³ (în LGC este de obicei peste 100.000/mm³);

Scanned with OKEN Scanner

- formulă leucocitară deviată moderat la stînga (fără a ajunge la promielocite şi mieloblaşti!);
- FAL normală sau crescută;
- bazofilie absentă;
- anomalii cromosomiale absente;
- evolutiv: cedează odată cu rezolvarea afecţiunii de bază!

4.2. Metaplazia mieloidă cu mielosclerozã

(MMM, osteomielofibroză = OMF) este tot un sindrom mieloproliferativ cronic, cu splenomegalie tumorală, dar:

- radiografia osoasă (bazin, humerus) evidenţiază aspectul de "miez de pîine";
- hiperleucocitoza este moderată (discordantă faţă de splenomegalie!);
- trombocitoză (de asemenea moderată), cu anizocitoză, forme gigante, bizare, fragmente de megacariocite;
- FAL normală sau crescută;
- cromosom Ph absent;
- anemie cu hematii în formă de "lacrimă" (dacriocite);
- formula leucocitară asociază formele tinere ale seriei granulocitare (mielocite, metamielocite) cu cele ale seriei eritrocitare (eritroblaşti 2-10%);
- puncţia medulară este dificilă sau imposibilă (din cauza fibrozării şi osificării medulare) = măduvă săracă;
- puncţia splenică: metaplazie mieloidă cu prezenţa celor trei linii hematopoietice cu toate treptele de maturaţie la un frotiu de măduvă osoasă normală!
- biopsia osoasă este patognomonică: mielofibroză (hiperplazia fibroblaştilor şi fibrelor de reticulină) + neoosteogeneză.

4.3. Alte splenomegalii de regulă însoţite de hipersplenism sau hiposplenism, acesta din urmă cu apariţia de hematii nucleate = corpi Joly – prin suprimarea filtrului splenic (orice splenomegalie are expresie hematologică!):

4.3.1. Inflamatorii

- infecţioase:
  - bacteriene: septicemii, endocardită infecţioasă, TBC, bruceloză
  - spirochetozice: lues
  - virale: mononucleoză infecţioasă
  - parazitare: malarie, toxoplasmoză, leishmanioză;
- colagenozice.

4.3.2. Congestive – hipertensiune portală:

- prehepatice: tromboza/tromboflebita venei porte;
- hepatice: ciroza hepatică;
- posthepatice: tromboza venelor suprahepatice.

4.3.3. Neoproliferative

- leucemii acute;
- poliglobulia vera;
- limfoame maligne;
- sarcoidoză.

4.3.4. Hemolitice – anemii hemolitice cronice.

4.3.5. Metabolice

- amiloidoză;
- boală Gaucher;
- boală Niemann-Pick etc.

4.3.6. Tumorale (splina nu primeşte însă metastaze).

4.4. Falsele splenomegalii

- tumori renale, colice, pancreatice, hepatice (ale lobului hepatic stîng), gastrice (ale marii curburi);
- ganglion sarcomatizat;
- anevrism aortic (este însă pulsatil).

CRITERIUL	LGC	PV	OMF	TE
Hematocrit	N sau ↑	↑↑	↓	N
Globule albe	↑↑↑	↑	↑→↓	N
Trombocite	↑→↓	↑	↓	↑↑↑
Splenomegalie	+++	+	+++	+
FAL	↓→0	↑↑	↑ sau N	↑ sau N
Fibroză medulară	±	±	+++	±
Cromsom Ph	+	0	0	0

Tabelul 52.1
Diagnosticul diferenţial al sindroamelor mieloproliferative (după Adamson)

↓→0 = scade pînă la dispariţie
↑→↓ = crescută iniţial, apoi scade
N = normal

TRATAMENT

Scop: obţinerea remisiunii complete (RC) – clinică, hematologică şi citogenetică = vindecarea!

REMISIUNEA COMPLETĂ

Remisiunea completă hematologică

- GA < 10.000/mm³, cu absenţa formelor blastice (hemograma şi mielograma sunt normale)
- dispariţia semnelor clinice (inclusiv splenomegalia)

Remisiunea hematologică parţială

- scăderea GA, Tr şi splenomegaliei cu peste 50% (GA = 10.000-20.000/mm³) sau remisiune hematologică completă (normalizare) cu persistenţa splenomegaliei

Remisiunea citogenetică majoră:

- dispariţia cromosomului Ph din toate metafazele examinate în citogenetica standard

1. ARSENALUL TERAPEUTIC

1.1. Tratamentul citostatic convenţional

Este indicat în formele cronice, cu leucocitoză peste 30.000/mm³:

° **BUSULFAN (Myleran, Citosulfan)** 1 cp = 2 mg (adulţi) sau 0,5 mg (copii) – agent alkilant activ pe celulele stem primitive.

Scanned with OKEN Scanner

Mod de administrare:
- *doza de atac*: 0,10 mg/kgc/zi (3-4 mg/m²) sub control hematologic săptămînal:
  - – cînd GA scad la 30.000/mm³, doza se reduce la 50%, cu control hematologic bisăptămînal
  - – cînd GA ajung la 15.000/mm³, se stopează citostaticul (deoarece efectul continuă încă cca 30 de zile, în caz contrar existînd risc de aplazie!);
- *doza de întreţinere*: 0,03 mg/kgc/zi continuu sau intermitent, pentru a menţine GA în limite normale, dar este preferabil să se renunţe la tratamentul de întreţinere (din cauza riscului aplaziant) şi de a îl relua atunci cînd GA cresc peste 30.000/mm³.

N.B. În primele 14 zile, GA pot creşte sub Busulfan, dar apoi scad exponenţial!

Eficienţă: remisiune hematologică (70-80% din cazuri) după 2-3 săptămîni (dar nu şi citogenetică), cu durată de luni sau chiar ani; tratamentul se reia cînd GA depăşesc 30.000/mm³.

N.B. În caz de splenomegalie restantă, tratamentul se poate relua, sub supraveghere hematologică atentă, după 21 de zile de pauză post-cură citostatică.

Efecte secundare:
- mielodepresie (10% din cazuri);
- fibroză pulmonară, medulară, cardiacă;
- efect Addison-like.

Indicaţii:
- vîrstnici;
- supraveghere dificilă;
- pacienţii care nu candidează la grefa de măduvă.

° **HIDROXICARBAMIDA (Hidroxiuree, Hydrea)** este un inhibitor al sintezei ADN prin inhibarea ribonucleotid-reductazei (macrocitoza este un marker al administrării corecte, nu un semn de toxicitate!).

Mod de administrare:
- *doza de atac*: 50 mg/kgc/zi (administrat în 2 prize zilnice, la interval de 12h), pînă la remisiune;
- *doza de întreţinere*: 10-15 mg/kgc/zi sau 30-80 mg/kgc × 2/săptămînă, permanent.

Avantaje:
- eficienţă egală cu a Busulfanului;
- acţiune imediată (nu după 2-3 săptămîni – ca în cazul Busulfanului);
- toxicitate redusă faţă de Busulfan:
  - – pulmonară (fibrozantă): absentă
  - – medulară: nesemnificativă la doza terapeutică.

Indicaţii speciale:
- formele cu complicaţii trombo-embolice;
- faza accelerată.

Eficienţă: remisiune hematologică (70-80% din cazuri) după 8-15 zile (dar *NU* şi citogenetică).

În caz de eşec se încearcă:

◆ **monochimioterapie:**
CLORAMBUCIL 12 mg/zi
MERCAPTOPURINĂ 2,5 mg/kgc/zi
TIOGUANINĂ 3-4 mg/kgc/zi

◆ **polichimioterapie:**
HIDROXIUREE + BUSULFAN
HIDROXIUREE + MERCAPTOPURINĂ
CICLOFOSFAMIDĂ + VINCRISTINĂ (Oncovin) + ARACITINĂ + PREDNISON *(schema COAP)*

N.B. a) toate variantele necesită prevenirea efectelor hiperuricemiei: ALLOPURINOL 600 mg/zi + alcalinizarea urinii + diureză suficientă (> 2500 ml/zi);

b) nici una dintre variante nu induce remisiune completă (persistă Cr Ph).

1.2. Grefa de măduvă

1.2.1. Grefa alogenică de celule-susă hematopoietice reprezintă azi *unica modalitate terapeutică cu potenţial curativ* (remisiune definitivă, inclusiv citogenetică – probabilitate de supravieţuire la 5 ani ≈ 81%) dacă este *precedată de eradicarea clonei leucemice* (prin tratament citostatic intensiv sau prin iradiere corporală totală).

Indicaţii: pacienţi în vîrstă de sub 45 de ani, beneficiind de donator compatibil, de preferinţă în primul an de la diagnostic şi fără tratament prealabil cu Busulfan.

Complicaţii:
- reacţia "grefă contra gazdă" = principala cauză a mortalităţii;
- infecţii oportuniste (imunodepresie prin tratamentul de eradicare a clonei + medicaţia ulterioară antirejet).

1.2.2. Grefa autologă utilizează celule-susă autologe extrase din măduvă sau din sîngele periferic (preferabil prin citafereză), cu purjarea celulelor clonale Ph+ in vitro sau in vivo; celulele-susă sunt prelevate în perioada de remisiune post-terapeutică şi sub tratament cu factor de creştere (GM-CSF – care ar putea însă stimula şi proliferarea celulelor Ph+).

Indicaţii speciale:
- pacienţi în faza cronică, fără donator compatibil;
- pacienţi cu risc crescut (scor Sokal > 1,2), cărora le-ar oferi o supravieţuire egală cu a pacienţilor cu risc scăzut trataţi convenţional;
- pacienţi în faza blastică (ar permite reinstalarea fazei cronice).

1.3. Imunoterapia

° **INTERFERON**

Mod de acţiune – încă neclar.

Mod de administrare: 3-5 mil UI/m²/zi × mn. 12 luni, continuat timp de 2 ani dacă se obţine remisiunea completă citogenetică
± citostatice (HIDROXIUREE sau ARACITINĂ)
± grefă autologă
(ambele ar grăbi remisiunea şi ar creşte procentajul şi durata remisiunilor).

Rezultate: 70% remisiune completă hematologică (56% şi citogenetică); rezultatele sunt superioare în caz de tratament precoce.

Scanned with OKEN Scanner

1.4. Proceduri de excepţie

1.4.1. **Iradierea splinei** ar putea fi indicată în caz de:
- splenomegalie rezistentă la citostatice;
- splină monstruoasă, dureroasă.

1.4.2. **Splenectomia** este indicată excepţional (din cauza riscului trombocitemic ulterior, cu tromboze şi hemoragii consecutive), în caz de:
- trombocitopenie cu consecinţe clinice grave şi sechestraţie splenică importantă (premisă indispensabilă a eficacităţii);
- splenomegalie;
- ruptură splenică;
- rezistenţă la alte terapii (în ciuda ameliorării hematologice).

1.4.3. **Leucafereza** este indicată în caz de:
- leucostază;
- sarcină (cînd chimioterapia este contraindicată);
- priapism;
- semne neurologice de compresiune.

2. STRATEGIA TERAPEUTICĂ

2.1. Scorurile prognostice

2.1.1. **Scorul Sokal** (bazat pe studii multicentrice) consideră 4 parametri: vîrsta, dimensiunea splinei, numărul de trombocite şi procentajul de blaşti în sînge (*Tabelul 52.2*).

2.1.2. **Scorul Kantarjian** propune o altă ecuaţie, bazată pe 6 parametri (aceiaşi de mai sus + bazofilia sanguină şi anomaliile citogenetice suplimentare – vezi tabelul).

2.1.3. **Scorul sintetic** (*v. Tabelul 52.2*).

2.2. Tratamentul fazei cronice

Conduita ideală ar fi următoarea:
- ♦ pacienţii în vîrstă de sub 35-40 de ani, cu donator compatibil → grefă medulară allogenică;
- ♦ pacienţii în vîrstă de 35-55 de ani → INTERFERON ± HIDROXIUREE şi ARACITINĂ × 6-12 luni; în caz de răspuns citogenetic, se continuă tratamentul timp de 36 de luni, iar în caz de eşec şi existenţa unui donator compatibil se face *allografă*;
- ♦ pacienţii în vîrstă de sub 55-60 de ani şi fără donator compatibil → INTERFERON + HIDROXIUREE ± ARACITINĂ × 6-12 luni, cu continuare pînă la 36 de luni în caz de răspuns sau grefă autologă în caz de eşec;
- ♦ pacienţii în vîrstă de peste 60 de ani → INTERFERON + chimioterapie.

Dozele utilizate sunt:
- ° INTERFERON 5 mil UI/m²/zi
- ° HIDROXIUREE 50 mg/kg/zi
- ° ARACITINĂ 20 mg/m²/zi × 10 zile/lună

N.B. a) de menţionat este faptul că, la candidaţii la allografă, se preferă tratamentul de aşteptare cu Hidroxiuree faţă de cel cu Interferon;

b) trombocitoza (factor prognostic rezervat prin complicaţiile pe care le poate induce) poate răspunde la tratamentul de bază sau poate necesita THIOTEPA 75 mg/m² i.v. la 2-3 săptămîni.

2.3. Tratamentul fazei de accelerare/transformare blastică

- ◊ grefa medulară este unica şansă reală, dar răspunsul e mult inferior celui obţinut prin grefele din faza cronică (doar 10-20% remisiuni);
- ◊ pentru faza de accelerare se poate aplica schema de asociere HIDROXIUREE 50 mg/kg/zi + ARACITINĂ 50 mg/zi × 6 zile sau 6-MERCAPTOPURINĂ;
- ◊ polichimioterapie în funcţie de tipul de acutizare:
  - – VINCRISTINĂ + PREDNISON în cazul transformărilor în LAL
  - – ARACITINĂ în doze mari + ANTRACICLINĂ/MITOXANTRONĂ în cazul transformărilor de tip LAMb.

Supravieţuirea ≈ 3 luni.

Scorul Sokal		Scorul Kantarjian		Scorul sintetic
I.S. = 0,0116(vîrsta–43,4) + 0,0345(splina–7,51) + 0,188[(Tr/700)²–0,563] + 0,0887(blaşti–2,10)		I.K. = 0,634(bazofilia–1,15) + 0,787(rasa–1,08) + 0,407(vîrsta–1,18) + 0,318(Tr-1,72) + 0,088 (splina–2,58)		Factori de prognostic Vîrsta > 60 de ani Splina > 10 cm sub rebord Blaşti > 3% Bazofilie > 7% Tr > 700.000/mm³
		Bazofile –	1: < 7%; 2: > 7%	Criterii ale fazei de acceleraţie Evoluţia citogenetică Blaşti > 15% în sînge Bl + Pm > 30% în sînge Bazofile > 20% Tr < 100.000/mm³
		Rasa –	1: albă; 2: neagră	
		Vîrsta –	1: < 60; 2: > 60	
		Trombocite –	1: < 150, > 700 2: 150-699	
		Splina (cm) –	1: 0; 2: 1-4 cm 3: 5-9 cm; 4: > 10 cm	
I.S. = < 0,8 — 60 de luni I.S. = 0,8-1,2 — 44 de luni I.S. = > 1,2 — 32 de luni		I.K. = < 0,8 — 53 de luni I.K. = 0,8-1,39 — 39 de luni I.K. = > 1,4 — 25 de luni		Std. I = 0–1 factor Std. II = 2 factori Std. III = > 2 factori Std. IV = criterii de fază accelerată

Tabelul 52.2 – Scorurile prognostice

Scanned with OKEN Scanner

I. LEUCEMIA LIMFATICĂ CRONICĂ

DEFINIŢIE: sindrom limfoproliferativ cronic consecutiv acţiunii unui stimul oncogen care determină proliferarea clonală de limfocite (LyB în peste 95% din cazuri) de aspect relativ normal, dar incompetente imunologic; prezente iniţial în măduva osoasă şi sînge, ulterior se acumulează şi în alte organe (ganglioni, splină, ficat), determinînd creşterea volumului acestora.

IMPORTANŢĂ:

- este cea mai frecventă leucemie a adultului;
- vîrsta predilectă este > 50 de ani, incidenţa progresînd cu vîrsta de la ≈ 5‰ în decada a VI-a la ≈ 30‰ în decada a VIII-a de viaţă; incidenţa anuală în Marea Britanie = 2‰;
- afectează predominant bărbaţii (B/F = 2/1).

RAPEL PATOGENIC

LyB leucemice (doar în 5% din cazuri LLC este cu LyT) se diferenţiază de cele normale prin:

- prezenţa de antigene panB (CD19, CD20, CD24) şi panT (CD5);
- Ig membranare în cantitate redusă;
- prezenţa de receptori de suprafaţă pentru eritrocitele de şoarece cu formare de rozete (absente la LyB normale).

Progresia tumorală lentă s-ar explica prin faptul că acumulările de Ly patologice ar fi mai mult consecinţa inhibării apoptozei decît a stimulării multiplicării; aceasta ar explica în parte sensibilitatea relativ redusă la drogurile citotoxice.

Absenţa receptorilor pentru antigenele de pe suprafaţa LyB leucemice şi a cuplării antigenelor la aceşti receptori face ca acestea să nu se mai transforme în plasmocite care să secrete Ac, nemaifiind deci epurate din circulaţie de către sistemul monocit-macrofag (vor fi private de mecanismul fiziologic al "morţii programate", acumulîndu-se).

Creşterea paralelă a LyT supresor şi reducerea LyT helper ar fi responsabile de alterarea imunităţii mediate celular şi de dezvoltarea de autoAc şi fenomene autoimune.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

Afecţiunea survine de obicei la vîrsta de 45-65 de ani, mai frecvent la bărbaţi, uneori cu caracter familial.

Debutul real nu poate fi de obicei stabilit, în special în formele benigne, asimptomatice, mai ales după 60 de ani.

Dificultatea diagnosticării variază după forma clinico-evolutivă:

1.1.1. LLC – forma benignă evoluează fără adenopatii, cu lungi perioade asimptomatice, fiind de regulă fortuit diagnosticată (cu ocazia unui examen hematologic ocazional); ca şi forma comună, este bine tolerată, evoluînd 10-20 de ani.

1.1.2. LLC – forma comună are ca semn dominant adenomegalia:

- adenomegalie generalizată, cu ganglioni simetrici, cu diametrul de 1-2 cm, indolori, elastici, mobili;
- hipertrofie amigdaliană (75% din cazuri) ± *sdr. Mickulicz* (blocajul drenării glandelor salivare, cu tumefiere bilaterală, simetrică şi nedureroasă a acestora, producînd lăcrimare, uscăciunea gurii, tulburări de auz şi vedere);
- splenomegalie moderată şi tardivă;
- hepatomegalie moderată (50% din cazuri);
- rareori, manifestări cutanate specifice (papule brune, dure şi sensibile = *leucemide*) sau nespecifice (purpură, prurit, rush);
- adenopatii mediastinale şi abdominale (retroperitoneale), de obicei nedureroase, necomplicate.

1.1.3. LLC – forma agresivă este confundabilă cu limfosarcomul sau cu limfosarcomatoza leucemizată:

- apare în special la tineri;
- adenopatii tumorale, cu fenomene compresive;
- descărcări leucemice modeste în sîngele periferic;
- evoluţie accelerată (luni, ani).

1.1.4. LLC – forma cu fenomene autoimune asociate

- anemie hemolitică autoimună;
- trombocitopenie;
- infecţii grave (prin deficit imunitar datorat incompetenţei sistemului limfoid);
- mai rar, sdr. Sjögren, vasculite.

1.2. Confirmarea diagnosticului

1.2.1. Aspectul sîngelui periferic este de obicei relevant:

- leucocitoză (de ordinul zecilor de mii), cu aspect monoton (peste 90% limfocite adulte cu aspect normal + *umbre celulare Gumprecht* + rare elemente tinere ale liniei limfocitare – 2-5%);
- anemie hemolitică autoimună (10% din cazuri) – icter, urini hipercrome, hiperbilirubinemie indirectă, reticulocitoză, sferocite pe frotiu, test Coombs (+), scăderea duratei de viaţă a GR;
- trombocitopenie (asociată uneori) – survine fie precoce (prin mecanism autoimun), fie tardiv (prin infiltrare leucemică a măduvei).

N.B. Studiul fenotipului limfocitar demonstrează tipul celular şi caracterul monoclonal al proliferării.

1.2.2. Aspectul medular este dominat de infiltrarea limfocitară abundentă (> 30% din elemente), în dauna ţesu-

Scanned with OKEN Scanner

tului mieloid; paralelismul între tabloul sîngelui periferic şi tabloul medular face puncţia medulară inutilă pentru confirmarea diagnosticului în majoritatea cazurilor! Biopsia medulară permite însă stabilirea tipului histologic de infiltrare medulară, cu valoare prognostică:

◊ interstiţială, difuză → prognostic rezervat;
◊ nodulară → prognostic mai bun.

1.2.3. **Examenul citogenetic** poate evidenţia anomalii cromosomiale (trisomia Cr 12, deleţia braţului lung al Cr 13, fractura Cr 14: 14q+), fără a fi patognomonice.

2. DIAGNOSTICUL DE STADIU

2.1. Clasificarea stadială a International Workshop on CLL

STADIUL	DESCRIERE	SUPRAV.
A	limfocitoză + GPL* < 3	> 10 ani
B	GPL > 3	5 ani
C	anemie sau trombocitopenie (indiferent de numărul GPL)	2 ani

* GPL = grup proliferativ limfatic (cervical, axilar, inghinal, hepatic, splenic)

2.2. Clasificarea stadială RAI – 1975

ST.	CARACTERISTICI	SUPRAV.
0	Limfocitoză ≥ 15.000/mm³ în sîngele periferic ≥ 40% în măduvă Hb ≥ 11 g/dl Tr ≥ 100.000/mm³ Adenohepatosplenomegalie	150 luni
I	Idem st. 0 + adenopatie	100 luni
II	Idem st. 0 + spleno- sau hepatomegalie ± adenopatie	70 luni
III	Idem st. 0, I sau II, dar Hb < 11 g/dl şi Ht < 33%	20 luni
IV	Idem st. 0, I, II sau III, dar Tr < 100.000/mm³	20 luni

2.3. Clasificarea stadială Binet – 1981

ST.	Hb (g/dl)	Tr (mm³)	Arii ggl.*	SUPRAV.
A	≥ 10	≥ 100.000	< 3	> 120 luni
B	≥ 10	≥ 100.000	≥ 3	60 luni
C	< 10	< 100.000	indiferent	32 luni

*Arii ganglionare: – cap + gît (inclusiv inelul Waldayer)
– axilar (uni- sau bilateral)
– inghinal
– splenomegalie (clinică)
– hepatomegalie (clinică)

Factorii prognostici:

- stadiul bolii
  - 0 sau A = risc scăzut
  - I-II sau B = risc intermediar
  - III-IV sau C = risc crescut

  în stadiul A:
  - Hb > 12 g/dl
  - Ly < 30.000/mm³

  → prognostic bun
- tipul de infiltrare medulară
  - nodulară = prognostic bun
  - interstiţială (difuză) = prognostic rezervat
- timpul de dublare a limfocitozei sanguine: < 12 luni = prognostic rezervat
- prezenţa complicaţiilor → prognostic rezervat
- forma cu prolimfocite şi cea cu LyT au un prognostic mai rezervat
- anomaliile citogenetice (în curs de validare)

Supravieţuirea globală = 4-10 ani (excepţional 35 de ani!)

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Complicaţiile infecţioase – sunt favorizate de:

1) deficitul imun (hipogamaglobulinemie, deficit funcţional al LyB şi LyT normale restante);
2) neutropenie (prin înăbuşire medulară sau/şi iatrogenă).

3.1.1. Infecţiile virale
- zona zoster;
- varicelă;
- herpes.

3.1.2. Infecţiile bacteriene
- TBC;
- pneumonii;
- ITU.

3.2. Complicaţiile autoimune – sunt favorizate de capacitatea celulelor leucemice de a secreta auto-Ac:
- anemie hemolitică;
- trombocitopenie;
- neutropenie;
- aplazie eritroidă pură;
- anemie aplastică.

3.3. Insuficienţa medulară globală – finală (prin înăbuşire medulară) sau iatrogenă – cu manifestări infecţioase şi hemoragice.

3.4. Transformările LLC

3.4.1. **Leucemia prolimfocitară** survine tardiv (după cîţiva ani de evoluţie), cu agravarea citopeniilor, amplificarea adenosplenomegaliei şi este rezistentă la tratament.

3.4.2. **Limfomul agresiv imunoplastic** (*sdr. Richter*) cu

Scanned with OKEN Scanner

adenopatii importante, uneori asimetrice şi simptomatologie de tip B (supravieţuire < 5 luni).

3.4.3. **Limfomul de joasă malignitate** (folicular, cu celule mici, neclivate).

3.4.4. **Mielomul multiplu**

3.5. Cancerele solide secundare (a doua neoplazie este adesea iatrogenă)

3.5.1. **Melanomul**

5.5.2. **Carcinoamele** (în special pulmonare)

3.5.3. **Mielomul solitar**

4. DIAGNOSTICUL DE FORMĂ CLINICĂ

(*v. Afirmarea diagnosticului*)

4.1. Forma benignă

4.2. Forma comună

4.3. Forma agresivă

4.4. Forma cu fenomene autoimune

5. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

5.1. Afecţiunile cu limfocitoză

5.1.1. **Hiperlimfocitozele reacţionale infecţioase** (survin în special la tineri şi sunt pasagere):

5.1.1.1. **Limfocitoza infecţioasă benignă** (*b. Carl Smith*)
- adenopatii generalizate (rareori);
- hiperleucocitoză moderată (rar peste 30.000/mm³), cu limfocitoză 50-90%;
- este complet reversibilă în 1-2 luni.

5.1.1.2. **Mononucleoza infecţioasă**
- rară după vîrsta de 35 de ani;
- febră;
- catar nazo-faringian + disfagie;
- adenosplenomegalie;
- hiperleucocitoză 10.000-20.000/mm³ (rar 70.000/mm³), cu limfocitoză, monocitoză şi celule atipice (mari, cu nucleu polilobat şi nucleoli mari, albaştri) > 1.500/mm³;
- reacţia Paul Bunel-Hăngănuţiu (evidenţierea de Ac heterofili care determină aglutinarea hematiilor de berbec) este pozitivă;
- decelarea virusului Epstein-Barr în exsudatul faringian (iniţial) sau pe culturile de limfocite (după vindecare); rezultatele fiind tardive, au doar valoare epidemiologică.

5.1.1.3. **Infecţia cu citomegalovirus**
- apare după transfuzii cu sînge proaspăt;
- limfocitele sunt asemănătoare cu cele din mononucleoza infecţioasă.

5.1.1.4. **Tusea convulsivă** (este caracteristică şi are incidenţă maximă la copii).

5.1.2. **Boala Waldenström** (forma leucemizată + fenomene autoimune)
- febră;
- purpură vasculară de tip disglobulinemic;
- sdr. Raynaud;
- fenomene neurologice asociate;
- rareori adenomegalie (10-20%);
- hiper-γ-globulinemie + hiper-IgM;
- crioglobulinemie;
- limfocitoza este în majoritatea cazurilor de tip subleucemic (15.000-20.000/mm³), rareori leucemizare;
- celule cu aspect limfo-plasmocitar (forme de tranziţie între limfocit şi plasmocit) în măduva osoasă, splină, ganglioni.

5.1.3. **Boala lanţurilor grele de tip gamma** (*b. Franklin*) trebuie diferenţiată de LLC cu limfocitoză joasă şi care prezintă o proteină omogenă în zonele beta-gamma ale proteinogramei, VSH foarte crescută şi proteinurie, dar:
- celule de tip limfo-plasmocitar în sînge şi măduvă;
- în ser şi urină se pune în evidenţă imunoelectroforetic o proteină patologică formată din fragmente de lanţuri grele.

5.2. Afecţiunile cu limfadenopatii în prim plan – sindroamele limfoproliferative

5.2.1. **LMNH limfocitic difuz**
- componenta leucemică este dominată de cea tumorală;
- poliadenopatie simetrică, cu măduva invadată şi evoluţie lentă;
- limfocitoza sanguină este modestă/absentă, dar poate leucemiza (tablou periferic de LLC).

5.2.2. **LMNH limfoplasmocitar** are un tablou clinic şi biologic asemănător, dar:
- populaţia limfocitară prezintă diferenţiere plasmocitară importantă;
- Ly cu numeroase Ig membranare, lipsite de CD5;
- mielofibroză cu hiperplazie mastocitară.

5.2.3. **Limfomul splenic cu limfocite viloase**
- splenomegalie dominantă;
- prezenţa în sînge de Ly CD5-negative, cu expansiuni citoplasmatice;
- limfocitoza sanguină este modestă/absentă, dar poate leucemiza, rămînînd cu tablou periferic de LLC.

5.2.4. **LM hodgkinian**
- poliadenomegalie febrilă generalizată (ganglioni simetrici, cu tendinţă la aglutinare, dar nu şi la ulcerare);
- biopsia este tranşantă, evidenţiind granulomul cu celule Sternberg-Paltauf-Reed.

5.2.5. **Leucemia cu tricholeucocite**
- splenomegalie;
- pancitopenie cu monocitopenie şi limfocitoză relativă;
- prezenţa în măduvă (uneori şi în sînge!) de tricholeucocite (citochimic: pozitive pentru fosfataza acidă tartrat-rezistentă).

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

Scop: obţinerea remisiunii complete (RC).

Rezultate:

I. REMISIUNEA COMPLETĂ
- ♦ dispariţia adenopatiilor şi hepatosplenomegaliei;
- ♦ scăderea limfocitelor circulante sub 4000/mm³ (în paralel cu creşterea PMN > 1500/mm³ şi a Tr > 100.000/mm³) timp de minimum 2 luni;
- ♦ scăderea infiltrării limfocitare în măduvă sub 30% (verificată după 2 luni de la scăderea Ly circulante).

II. REMISIUNEA INCOMPLETĂ (răspuns parţial)
- ◊ scăderea cu peste 50% a adenosplenomegaliei;
- ◊ scăderea cu peste 50% a Ly circulante, cu creşterea concomitentă a Hb > 11 g/dl şi a PMN > 1500/mm³;
- ◊ trecerea din stadiul C în stadiul B sau din B în A.

III. BOALĂ STAŢIONARĂ

IV. BOALĂ PROGRESIVĂ
- ○ creşterea peste 50% a volumului adenopatiilor, splenomegaliei sau/şi hepatomegaliei;
- ○ apariţia de noi situsuri tumorale;
- ○ creşterea cu peste 50% a Ly circulante.

1. ARSENALUL TERAPEUTIC

1.1. Droguri citostatice uzuale (în monoterapie)

° **CLORAMBUCIL** (Cloraminofen, Leukeran) este citostaticul cel mai utilizat şi mai bine tolerat.

Mod de administrare – per os
- continuu: 0,1 mg/kgc/zi (3 mg/m²/zi) sau
- intermitent:
  - 0,4-0,6 mg/kgc/zi eşalonat în 4 zile × 2/lună sau
  - 0,7-1 mg/kgc/zi eşalonat în 4 zile × 2/lună.

asociat obligatoriu cu PREDNISON 40-60 mg/zi × 7 zile/lună.

Eficienţă: 38-87% din cazuri.

° **CICLOFOSFAMIDA** 1-2 mg/kgc/zi (1000 mg/lună) ± PREDNISON (cu efect limfolitic) sub control hematologic.

° **VINCRISTINA** 2 mg sau **VINBLASTINA** 10 mg asociate cu PREDNISON (cure repetate lunar).

1.2. Droguri citostatice de rezervă

° **FLUDARABINA** este citostaticul considerat actualmente ca cel mai eficient.

Mod de administrare: 25 mg/m²/zi × 5 zile/lună.

Rezultate:
- la pacienţii netrataţi → 87% răspuns (33% RC);
- la pacienţii trataţi anterior → 57% răspuns (13% RC).

Efecte adverse:
- mielodepresie;
- imunodepresie;
- greaţă, vărsături;
- neurotoxicitate.

° **PENTOSTATINA** (2-deoxicoformicina) şi **CLADRIBINA** (2-clorodeoxiadenozina) au eficienţă mai modestă, riscul mielo- şi al imunodepresiei rămînînd prezente.

1.3. Scheme polichimioterapice

1.3.1. Schema COP

° CICLOFOSFAMIDĂ 400 mg/m²/zi p.o. sau i.v. zilele 1-5
° VINCRISTINĂ (Oncovin) 1,4 mg/m² i.v. ziua 1
° PREDNISON 100 mg/zi p.o. zilele 1-5
repetabilă la 3-4 săptămîni.

1.3.2. Schema CHOP

° CICLOFOSFAMIDĂ 750 mg/m² p.o. sau i.v. ziua 1
° DOXORUBICINĂ 25 mg/m² i.v. ziua 1
° VINCRISTINĂ (Oncovin) 1,4 mg/m² i.v. ziua 1
° PREDNISON 60 mg/m² p.o. zilele 1-5
repetabilă la 3-4 săptămîni.

Se mai folosesc protocoalele **CAP** (CICLOFOSFAMIDĂ + ADRIAMICINĂ/DOXORUBICINĂ + PREDNISON), **POACH** (PREDNISON + VINCRISTINĂ + ADRIAMICINĂ + CICLOFOSFAMIDĂ + CYTOSAR), **CMP** (CICLOFOSFAMIDĂ + MELPHALAN + PREDNISON) ş.a., fără avantaje deosebite.

2. STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Diagnosticul odată stabilit, tratamentul poate fi temporizat ("wait and see"), biciuirea terapeutică fiind uneori defavorabilă comparativ cu temporizarea (progresie mai rapidă, supravieţuire mai scurtă, complicare cu cancere solide).

Indicaţiile de demarare a terapiei citostatice

- ❖ simptomatologie generală tip B (febră fără focar infecţios, transpiraţii profuze, scădere ponderală > 10%);
- ❖ masă tumorală voluminoasă (adenopatică, splenică şi/sau hepatică);
- ❖ hiperleucocitoză peste 250.000/mm³;
- ❖ timp redus de dublare a Ly circulante;
- ❖ insuficienţă medulară (anemie sau/şi trombocitopenie);
- ❖ anemie sau/şi trombocitopenie autoimune corticorezistente;
- ❖ categorii cu risc (stadiile II-IV RAI), coexistenţa anomaliilor citogenetice);
- ❖ progresia bruscă a unor cazuri cu evoluţie indolentă pînă în momentul respectiv.

Scanned with OKEN Scanner

2.1. Tratamentul în stadiul A (0)

- temporizare terapeutică + control periodic (la 3-6 luni);
- *în caz de creştere a Ly circulante* (> 80.000/mm³) se recomandă **monochimioterapie** (preferabil CLORAMBUCIL).

2.2. Tratamentul în stadiul B (I, II) fără factori de risc

- temporizare terapeutică + control periodic (la 2-4 luni);
- *în caz de creştere a Ly circulante sau progresie tumorală solidă* se demarează **terapia citostatică.**

2.3. Tratamentul în stadiul B (I, II) cu factori de risc

- monochimioterapie (CLORAMBUCIL sau CICLOFOSFAMIDĂ) ± **iradiere splenică** (în caz de splenomegalie simptomatică);
- *în caz de eşec:*
  - **polichimioterapie** (preferabil **CHOP**) sau
  - **citostatice de rezervă** (preferabil FLUDARABINA)
  - **splenectomie** (în special în caz de hipersplenism rezistent la radioterapie şi citostatice, anemie/trombocitopenie autoimună corticorezistentă).

2.4. Tratamentul în stadiul C (III, IV)

- **mono- sau polichimioterapie;**
- *în caz de eşec* (dar şi de primă intenţie) **citostatice de rezervă** (FLUDARABINĂ);
- **iradiere splenică sau/şi ganglionară** (în cazul formelor voluminoase chimiorezistente).

3. TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Tratamentul infecţiilor

- profilaxie cu gamaglobuline polivalente 400 mg/kgc o data la 3-4 săptămîni;
- curativ – antibiotice cu spectru larg dar lipsite de mielotoxicitate.

3.2. Tratamentul insuficienţei medulare

- corticoterapie;
- androgeni (FLUOXIMESTERON 30 mg/zi);
- tratament substitutiv.

3.3. Tratamentul complicaţiilor autoimune (anemie hemolitică, trombocitopenie)

- PREDNISON 1 mg/kgc/zi (± CICLOFOSFAMIDĂ 100 mg/zi) pînă la corecţie, apoi diminuare cu cîte 10 mg la 15 zile pînă la doza de 20 mg/zi, apoi cu cîte 5 mg la 2 zile;
- *în caz de eşec:*
  - iradiere splenică
  - splenectomie
  - DANAZOL
  - imunoglobuline.

3.4. Tratamentul splenomegaliei tumorale progresive ± hipersplenism

- iradiere splenică sau
- splenectomie după vaccinare antipneumococică.

3.5. Tratamentul hiperleucocitozei şi al hiperuricemiei

- ALLOPURINOL 200 mg × 3/zi;
- hidratare (> 2500 ml/zi);
- alcalinizarea urinii.

4. NOI TENDINŢE TERAPEUTICE

4.1. Modulatorii răspunsului biologic – INTERFERONUL-α şi INTERLEUKINA-2 – nu au dat rezultatele sperate.

4.2. Anticorpii monoclonali ± cuplaj cu toxine – ar fi mai promiţători.

4.3. Transplantul medular

4.3.1. **Allotransplantul** (după pregătire cu CICLOFOSFAMIDĂ şi iradiere corporală totală) prezintă un răspuns terapeutic bun, dar cu riscul reacţiei grefă contra gazdă.

4.3.2. **Autografa medulară sau cu celule stem din sîngele periferic** poate constitui o alternativă în cazurile rezistente, fără rude HLA-compatibile.

Scanned with OKEN Scanner

53. BOALA HODGKIN

DEFINIŢIE: limfom malign de etiologie necunoscută şi origine celulară neprecizată, caracterizat histologic prin prezenţa patognomonică a celulelor gigante *Sternberg-Paltauf-Reed* înconjurate de o reacţie inflamatorie de tip granulomatos, iar clinic printr-o poliadenopatie febrilă.

INCIDENŢĂ:

- 3‰;
- 8.000 de cazuri noi/an (1/4 din totalul limfoamelor) şi 1.600 de decese/an în SUA.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

a) iniţial:

- adenopatie izolată, de obicei laterocervicală stîngă, cu tendinţă la generalizare ordonată, păstrînd de regulă un caracter nedureros, asimetric:
  - axilar
  - mediastinal
  - subdiafragmatic
- semne generale de însoţire:
  - febră inexplicabilă
  - pierdere nejustificată în greutate peste 10% în 6 luni
  - transpiraţii nocturne
  - prurit;

b) evoluţie în pusee, cu afectarea de noi staţii ganglionare sau viscerale: splină, ficat, os, pulmon, stomac;

c) final: caşexie, paloare, tendinţă la infecţii.

1.2. Confirmarea paraclinică

Tabloul biologic este necaracteristic:

- anemie feriprivă inflamatorie;
- leucocitoză cu neutrofilie şi limfocitopenie (rareori eozinofilie – mai frecventă la cazurile cu prurit);
- trombocitoză;
- IDR la tuberculină (–) = deprimarea imunităţii celulare.

N.B. Limfocitopenia sub 1000/mm³ survine rar, tardiv şi este de rău prognostic.

Biopsia ganglionară tranşează diagnosticul şi precizează tipul histologic.

2. DIAGNOSTICUL EXTENSIEI

Evaluarea stadială corectă necesită:

- **Anamneză şi examen clinic complet** (grupe ganglionare, cerc Waldeyer, splină, ficat, sensibilitate osoasă, evaluare neurologică).
- **Biopsie ganglionară adecvată** (mn. 1 cm, histopatolog experimentat).
- **Biologic:**
  - hemoleucogramă completă (inclusiv trombocitele);
  - VSH;
  - electroforeză:
  - explorarea funcţiei renale (inclusiv acidul uric);
  - explorarea funcţiei hepatice;
  - fibrinogen, LDH, fosfatază alcalină serică.
- **Radiografie toracică** (incidenţă postero-anterioară şi laterală).
- **Computer-tomografie:** cervicală, mediastinală, abdominală, pelvină.
- **Medulogramă** – puncţie-biopsie osoasă + biopsie de creastă iliacă (bilateral).
- **Radiografii osoase** ale zonelor dureroase.
- **Scintigrafie osoasă** în caz de dureri osoase, creşteri ale fosfatazei alcaline serice sau ale calcemiei.
- **Laparotomie ± splenectomie** (la nevoie, în cazul în care decizia terapeutică impune depistarea posibilei localizări subdiafragmatice).

Scanned with OKEN Scanner

- **Scintigrafie cu Gallium** pentru adenopatiile reziduale post-terapie.

Practic, stadializarea anatomoclinică se face după **clasificarea Ann Arbor, 1971:**

ST.*	LOCALIZARE	TRAT.	SUPRAV. %	
			2 ani	5 ani
I	o singură regiune ganglionară (I) sau un singur organ extralimfatic (I_E)	**Rx-T**	85-90	85-90
II	două sau mai multe regiuni ganglionare de aceeaşi parte a diafragmului (II) sau/şi o regiune sau organ extralimfatic de aceeaşi parte a diafragmului (II_E)	**Rx-T**	85-90	60-70
III	regiuni ganglionare de ambele părţi ale diafragmului (III) ± o determinare localizată a unui organ sau regiune extralimfatică (III_E) sau interesarea splinei (III_S) sau asociat (III_{ES})	**Rx-T** **Ch-T**	70-75 60-80	60-70 40-45
IV	interesarea difuză sau diseminată a unuia sau mai multor organe sau ţesuturi extralimfatice, cu sau fără mărirea de volum a ganglionilor (locul determinărilor se denumeşte prin iniţiala organului: D = piele, H = ficat, M = măduvă osoasă, N = ganglion limfatic, O = os, P = pleură)	**Ch-T**	60-70	30-40

Tabelul 53.1

* La rîndul lor, aceste stadii se subîmpart în forme:
(A) = fără semne generale
(B) = cu semne generale (febră nejustificată, pierdere nejustificată în greutate peste 10% şi transpiraţii nocturne)

3. DIAGNOSTICUL TIPULUI HISTOPATOLOGIC (Lukes & Burtler, 1965)

Este de asemenea util pentru aprecierea prognosticului şi sensibilităţii la tratament:

TIPUL HISTOLOGIC	Incid.	Progn.	Suprav. la 5 ani
1. Predominanţă limfocitară	10-15%	Variabil	50-60%
2. Scleroză nodulară	30-40%	Bun	45-55%
3. Celularitate mixtă	20-40%	Rezervat	5-20%
4. Depleţie limfocitară	5-15%	Rău	0-10%

Tabelul 53.2

4. DIAGNOSTICUL DE EVOLUTIVITATE

A. Forme fără semne de evolutivitate (tip A)

B. Forme cu semne de evolutivitate (tip B)

- clinice:
  - ◊ febră (> 38°C, fără altă explicaţie)
  - ◊ transpiraţii
  - ◊ scădere în greutate (> 10%)
  - ◊ astenie fizică
- biologice:
  - ◊ VSH accelerată
  - ◊ anemie
  - ◊ creşterea fosfatazei serice
  - ◊ creşterea "proteinelor de evolutivitate":
    - α_2-globulinele
    - fibrinogenul

5. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

- **infecţioase** (prin imunodepresie);
- **compresive** (sdr. mediastinal);
- **insuficienţă respiratorie;**
- **insuficienţă hepatică.**

6. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

- **în forma comună** → diagnosticul diferenţial al adenopatiilor;
- **în formele cu localizare viscerală** → diagnosticul diferenţial al splenomegaliilor, hepatomegaliilor, tumorilor viscerale etc.

TRATAMENT

1. ARSENALUL TERAPEUTIC

Evoluţia sub tratament a bolii Hodgkin s-a ameliorat spectaculos în ultimele decenii datorită:

- ⇨ progreselor în materie de stadializare;
- ⇨ programelor de polichimioterapie;
- ⇨ tehnicilor de radioterapie supravoltată.

1.1. Polichimioterapia

- **Protocolul MOPP** (De Vita, 1970) este cel mai utilizat datorită eficienţei; o cură durează 14 zile; se practică 6 cure, cu pauze de 14 zile (durata totală a tratamentului = 6 luni).
- **Protocolul ABVD** (Bonadonna et al., 1986) – o cură durează 15 zile; se practică 6 cure, cu pauze de 30 de zile. Indicaţii:
  - preferat de către unii autori schemei MOPP (risc leucemogen mult redus);
  - în alternanţă cu MOPP (pentru a scădea riscul rezistenţei şi toxicităţii la citostatice);
  - în locul schemei MOPP, dacă după 3 cure nu se constată răspuns terapeutic.

Scanned with OKEN Scanner

- **Protocolul COPP** (idem, dar cu Ciclofosfamidă în loc de Mecloretamină) se aplică în cazurile cu trombocitopenie sau greaţă şi vărsături.

DROGUL	DOZA mg/m²	ZIUA	ADM.
MOPP (De Vita & Carbone)			
MECLORETAMINĂ*	6	1+8	i.v.
VINCRISTINĂ (Oncovin)	1,4	1+8	i.v.
PROCARBAZINĂ	100	1-14	p.o.
PREDNISON	40	1-14	p.o.
	Se repetă la 28 de zile		
ABVD (G. Bonadonna)			
ADRIAMICINĂ (Doxorubicină)	25	1+15	i.v.
BLEOMICINĂ	10**	1+15	i.v.
VINBLASTINĂ	6	1+15	i.v.
DACARBAZINĂ	375	1+15	i.v.
	Se repetă la 28 de zile		
MVPP			
MECLORETAMINĂ*	6	1+8	i.v.
VINBLASTINĂ	6	1+8	i.v.
PROCARBAZINĂ	100	1-14	p.o.
PREDNISON	40	1-14	p.o.
	Se repetă la 28 de zile		
MOPP/ABV (regim hibrid) ***			
MECLORETAMINĂ*	6	1	i.v.
VINCRISTINĂ	1,4	1	i.v.
PROCARBAZINĂ	100	1-14	p.o.
PREDNISON	40	1-14	p.o.
DOXORUBICINĂ	35	8	i.v.
BLEOMICINĂ	10**	8	i.v.
VINBLASTINĂ	6	8	i.v.
	Se repetă la 28 de zile		

* MUSTARGEN (NITROGEN MUŞTAR)
** doza în U/m²
*** MOPP + ABVD – regimul alternant (lunar)

Tabelul 53.3
Protocoalele de chimioterapie în boala Hodgkin

Avantajele chimioterapiei:

1. acţionează asupra tuturor sediilor;
2. determină regres rapid al semnelor de evolutivitate, precum şi al adenopatiilor şi localizărilor viscerale;
3. apreciază sensibilitatea la tratament (în funcţie de răspunsul la tratament, pacienţii se împart în responsivi şi nonresponsivi).

Dezavantajele chimioterapiei:

1) *pierderea fertilităţii* (la alkilanţi): *azoospermie* (80% din cazuri) şi *amenoree* (40-80% din cazuri);
2) *depresie medulară* cu risc crescut de infecţii, mai rar hemoragii; impune controale hematologice periodice şi reducerea dozei;
3) *risc leucemogen* tardiv (1,5-4% din cazuri) şi carcinogen (13% la 15 ani);
4) *efect psihologic defavorabil* (impune asistenţă psihoterapeutică);
5) *toxicitatea proprie fiecărui drog* (greaţa şi vărsăturile, frecvente în schemele MOPP şi ABVD, necesită administrare de antiemetice; neuropatia periferică dată de Vincristină nu impune măsuri speciale).

Eficienţa: Schema MOPP (mn. 6 cicluri) permite RC la 60% din cazuri, iar schema ABVD 30-60% RC la pacienţii rezistenţi la MOPP. După obţinerea RC se continuă cu încă 2 cicluri de consolidare.

1.2. Cobaltoterapia

Utilizată în doze clasice de 40-45 Gy (10 Gy/săpt.), este tratamentul de elecţie al atingerilor ganglionare, fiind aplicabilă "în manta" (pentru localizările mediastinale) sau "în Y inversat" (pe cîmpul lombo-splenic şi pe pediculii iliacelor primitive).

Indicaţii:

- singură: în stadiile I, II, IIIA;
- asociată chimioterapiei: în stadiile IB şi IIB.

Dezavantaje:

- efecte acute:
  - alopecie
  - depresie medulară
  - disfagie şi xerostomie (prin iradierea parotidelor)
  - astenie
  - greaţă, vărsături;
- efecte subacute:
  - pericardită acută
  - pneumonie de iradiere
  - herpes zoster;
- efecte cronice:
  - pericardită constrictivă
  - fibroză pulmonară
  - hipotiroidism
  - tulburări de creştere (la copii)
  - tulburări gonadice (menopauză precoce, oligo-azoospermie)
  - mielită tranzitorie
  - neoplazii.

Precauţii:

- control hematologic săptămînal;
- se sistează iradierea la:
  - GA < 2000/mm³
  - Tr < 50.000/mm³.

N.B. Mielosupresia persistentă survine rar.

Scanned with OKEN Scanner

1.3. Laparatomia exploratorie şi splenectomia

Avantaje:
- permite eradicarea focarelor splenice oculte;
- permite "inventarul" lezional subdiafragmatic superior.

Indicaţii actuale (nu se mai practică sistematic):
- bilanţul preterapeutic al formelor localizate subfrenic şi tratate exclusiv prin radioterapie;
- diagnosticul reşutelor subdiafragmatice;
- reclasarea chirurgicală după chimioterapie ineficientă.

Dezavantaje: incidenţa septicemiilor post-splenectomie este de 0,5-2% din cazuri!

2. STRATEGIILE TERAPEUTICE

2.1. Stadiile I_A şi II_A

2.1.1. Localizările supradiafragmatice necesită *RADIOTERAPIE GANGLIONARĂ SUBTOTALĂ* (fără chimioterapie).

2.1.2. Localizările subdiafragmatice:
- **adenopatiile inghino-femurale** se tratează prin *RADIOTERAPIE PE CÎMP ÎN "Y INVERSAT"* ("în lambda");
- **adenopatiile lombo-aortice** impun *RADIOTERAPIE GANGLIONARĂ TOTALĂ.*

N.B. În prezent se cercetează eficienţa chimioterapiei ca tratament de primă intenţie urmat de radioterapie.

2.1.3. Recidivele se tratează numai prin *CHIMIOTERAPIE!*

2.2. Stadiile I_B şi II_B

Strategia rămîne controversată:

⇒ *RADIOTERAPIE GANGLIONARĂ SUBTOTALĂ* sau *TOTALĂ* sau

⇒ *CHIMIOTERAPIE INIŢIALĂ* (3-4 cicluri MOPP sau ABVD) urmate de *RADIOTERAPIE.*

2.3. Stadiile I_A-II_B cu afectare mediastinală

(întîlnită la 60% din pacienţi) – întrucît Rx-T singură permite recidive frecvente, se preferă *CHIMIOTERAPIA* (6 cure MOPP/ABVD) urmată de *RADIOTERAPIE "ÎN MANTA"* sau *GANGLIONARĂ SUBTOTALĂ.*

2.4. Stadiul III – *CHIMIOTERAPIE* (singură).

2.5. Stadiile III_B şi IV – *CHIMIOTERAPIE*: protocolul ABVD pare cel mai eficient în majoritatea cazurilor, însă unii pacienţi beneficiază de MOPP + ABVD sau de MOPP-ABV hibrid.

2.6. Formele "E" (extraganglionare)

2.6.1. Formele "E" ultralimitate (afectarea unui unic sediu extraganglionar contiguu sau proximal unei adenopatii cunoscute) beneficiază de *RADIOTERAPIE* (singură).

2.6.2. Formele "E" cu localizări multiple impun *POLICHIMIOTERAPIE.*

2.7. Localizarea splenică – afectarea multinodulară se acompaniază de regulă de coafectare hepatică, de aceea se preferă *POLICHIMIOTERAPIA.*

3. SUPRAVEGHEREA

Va fi complexă:
- clinică;
- biologică:
  - VSH
  - fibrinogen, α_2-globuline
  - TGP
  - hemogramă;
- radiologică: toracic şi abdominal (lipiodolul persistînd în primul an postlimfografie!);
- echografică.

Controlul complex se face obligatoriu:
- ◊ anul I → la 2 luni;
- ◊ anul II-IV → la 3 luni;
- ◊ ulterior → la 6-12 luni.

Controlul computer-tomografic se face o dată pe an.

4. REZULTATE

Global (indiferent de stadiu): se obţine RC prelungită în 75-80% din cazuri (*grupul Stanford*: 60% supravieţuire la 20 de ani!).

În funcţie de stadiu:

STADIUL	*RC*
I_A	95%
II_A-III_{A_1}	85%
I_B-II_B	70%
III_{A_2}	65%
III_B	60%
IV	50%

N.B. Intensificarea terapeutică prin Ch-T urmată de autogrefă medulară sau autotransfuzie (cu celule-sușă prelevate la ieşirea din aplazie) poate fi folosită ca tratament eroic în anumite reşute sau în formele avansate rezistente. Procedura optimă pentru aceste cazuri rămîne de stabilit.

Scanned with OKEN Scanner

54. LIMFOAMELE MALIGNE NON-HODGKIN

DEFINIŢIE: LMNH sunt tumori solide ale sistemului imun prin expansiunea monoclonală malignă a limfocitelor B sau T (sau a precursorilor lor celulari); se pot însoţi de descărcări leucemice în sînge.

Expansiunea fiecărei linii sau sublinii celulare este rezultatul unui mecanism patogenic distinct.

Clasificarea este discutabilă şi în permanentă remaniere, reflectînd complexitatea sistemului imun şi neclarităţile privind originea şi funcţia elementelor celulare.

În prezent, cele mai utilizate clasificări sunt *WORKING FORMULATION* (în America de Nord) şi *KIEL* (în Europa). Ambele clasificări au lacune în ceea ce priveşte încadrarea noilor subtipuri recent identificate:

- limfoamele "de manta" (LMNH difuze, intermediare)
- limfoamele zonei marginale intermediare (limfoamele mici cu celule rotunde); cînd sunt localizate extraganglionar sunt numite MALT-OMA (mucosa associated lymphoid tissues)
- Ki-1-limfoame anaplazice cu evoluţie agresivă, de origine T, frecvente la copil.

INCIDENŢĂ:

- SUA (1995):
  - 45.000 de cazuri noi anual
  - 23.000 de decese anual
  - se înregistrează o creştere anuală de 3-4% în special la pacienţii imunodeficitari (ex.: LMNH asociat infecţiei HIV);
- Europa: 15‰ noi cazuri/an (în Europa);
- România: 6,5‰ în 1997 (LMNH ocupă locul 14 la ambele sexe).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

Clinic, pot exista 2 grupe:

1) LMNH de joasă malignitate (indolore)

- survin de obicei la vîrstnici;
- adenomegalie (în 2/3 din cazuri) cu ganglioni simetrici, compresivi, uneori voluminoşi, dar cu dezvoltare lentă sau/şi
- splenomegalie;
- stare generală bună;

2) LMNH de malignitate crescută (intermediară sau de grad înalt)

- survin la vîrste mai tinere;
- adenomegalie asimetrică, compresivă, cu creştere rapidă şi reacţie inflamatorie asociată (ganglioni aderenţi la ţesuturile din jur);
- localizări viscerale posibile: ORL, digestive, hepatice, cutanate, pleurale (pleurezie hemoragică);
- alterarea stării generale (febră > 38°C mn. 2 săptămîni, transpiraţii, inapetenţă, scădere ponderală > 10%);
- evoluţie naturală rapidă ⇒ diagnosticul este precoce (60-70% în stadiile I-II);
- sensibilitate foarte bună la chimioterapia citostatică.

Biologic – necaracteristic:

- VSH accelerată;
- citopenii sanguine:
  - anemie hipocromă (inflamatorie)
  - anemie hemolitică
  - trombocitopenie;
- posibil aspect leucemic în sîngele periferic (tardiv).

Scanned with OKEN Scanner

1.2. Confirmarea diagnosticului

Biopsia este unica metodă de tranşare a diagnosticului, precizînd şi tipul histologic (celula malignă ce proliferează), dar o serie de progrese ale imunologiei au permis încadrări cu utilitate practică incontestabilă:

- diferenţierea limfocitelor prin marcaj histochimic:
  - LyB (20-25% din Ly circulante) care formează suportul imunităţii umorale, formatoare de Ac
  - LyT (75-80% din Ly circulante) care formează suportul imunităţii celulare, cu rol citotoxic (pentru celula-ţintă), helper (pentru LyB cu care colaborează imunitar) sau supresor (limitant al producţiei de Ac);
- distribuţia preferenţială:
  - LyB în foliculii limfatici ganglionari
  - LyT în zonele paracorticale ganglionare şi periarteriolare splenice.

LyB nu sunt elemente mature şi terminale, ci celule "dormante" care, sub impuls antigenic, se pot transforma blastic: limfocit → limfoblast → imunoblast → plasmocit (secretant de Ac = Ig).

Clasificările introduse succesiv au valoare orientativă privind sensibilitatea la tratament şi evolutivitatea:

Clasificarea Rappaport (1966)

Tipul nodular = proliferare foliculară (de obicei cu LyB), cu păstrarea citoarhitectonicii ganglionare (vechiul limfom gigantofolicular Brill-Symers, cu evoluţie şi prognostic mai bun).

Tipul difuz = proliferare difuză care distruge citoarhitectonica ganglionară, cu evoluţie rapidă şi prognostic mult mai rezervat (poate fi şi cu LyT, şi cu LyB).

Tabelul 54.1

Clasificarea Lennert et al. (1974)*

A. LMNH cu grad redus de malignitate

a) limfocitar
b) limfoplasmocitoid (imunocitic)
c) centrocitic
d) centrocitic/centroblastic
- folicular
- folicular difuz
- difuz

B. LMNH cu grad crescut de malignitate

a) centroblastic
b) limfoblastic
c) de tip celular cu nucleu convulut
d) imunoblastic
e) histiocitic

Tabelul 54.2

* utilizată în Europa

Clasificarea Lukes & Collins (1974)*

A. LMNH cu Ly mici tip B, tip T sau limfocitoid

B. LMNH limfoplasmocitoid

C. LMNH cu celule centrofoliculare clivate (tip B) mici sau mari
a) folicular
b) folicular difuz
c) difuz

D. LMNH cu celule centrofoliculare neclivate (tip B) mici, mari sau tip Burkitt

E. LMNH cu LyT răsucite (cu nucleu convulut)

F. Sarcomul imunoblastic (tip B şi T)

Tabelul 54.3

* utilizată în SUA

Clasificarea "de lucru" (Stanford, 1980)*

I. LMNH cu malignitate slabă

A. LMNH cu celule mici (LLC şi limfoplasmocitoid)

B. LMNH folicular cu celule mici, clivate

C. LMNH folicular mixt (cu celule mici şi mari)

II. LMNH cu malignitate intermediară

D. LMNH folicular cu celule mari

E. LMNH difuz cu celule mici clivate

F. LMNH difuz mixt

G. LMNH difuz cu celule mari clivate sau neclivate

III. LMNH cu malignitate mare

H. LMNH cu celule mari imunoblastice (plasmocitoide, celule clare, polimorfe, epitelioide)

I. LMNH limfoblastic (cu nuclei răsuciţi sau nerăsuciţi)

J. LMNH cu celule mici neclivate Burkitt (sau de tip Burkitt)

Tabelul 54.4

* formulare internaţională (*working formulation*) pentru utilizare clinică

2. DIAGNOSTICUL STADIAL ANATOMO-CLINIC

Diagnosticul de extensie se face ca la boala Hodgkin (conform clasificării Ann Arbor).

Laparatomia exploratorie nu este utilă, afecţiunea fiind diseminată de la început (neordonată).

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Vezi boala Hodgkin.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

1. PREZUMŢIA PROGNOSTICĂ

A. LMNH de joasă malignitate *(low grade)*

Elemente de prognostic favorabil:

- sensibilitate la tratament (obţinerea remisiunii complete se asociază cu supravieţuiri de lungă durată);
- precocitatea diagnosticării (stadiile I-II versus stadiile III-IV);
- formele foliculare mixte.

B. LMNH de înaltă malignitate *(high grade)*

Recent a fost introdus un *INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX* care permite o mai bună caracterizare clinică a limfoamelor agresive şi o mai eficace comparare a rezultatelor diverselor protocoale terapeutice. Acest sistem ia în consideraţie următorii ***factori negativi de risc***:

- vîrsta > 60 de ani;
- stadiul III-IV;
- numărul localizărilor extraganglionare > 1;
- status de performanţă scăzut (PS ≥ 2);
- LDH serică ↑.

Supravieţuirea la 5 ani:

≈ 73% la pacienţii *fără* factori de risc;

≈ 26% la pacienţii cu 4-5 factori de risc.

2. STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Tratamentul se adaptează în funcţie de tipul histologic şi gradul extensiei.

2.1. Terapia LMNH de joasă malignitate

Constituie una din cele mai dificile probleme ale oncologiei clinice.

a) Stadiile I şi II (15% din cazuri)

- RADIOTERAPIA LOCALĂ: 35-40 Gy pe regiunile ganglionare afectate; supravieţuire peste 75% la 10 ani;
- IRADIERE ABDOMINALĂ TOTALĂ în cazurile cu afectare abdominală.

b) Stadiile III şi IV

- EXPECTATIVA TERAPEUTICĂ ("watch and wait") – majoritatea pacienţilor cu boală avansată, asimptomatică vor fi supravegheaţi fără tratament (medicaţia citostatică nu ameliorează supravieţuirea dar prezintă riscul unor efecte secundare);
- MONOCHIMIOTERAPIA
  1) **agenţi alkilanţi**
  ° CLORAMBUCIL 4-6 mg/m²/zi sau
  ° CICLOFOSFAMIDĂ 400 mg/m² p.o. în zilele 1-5 la fiecare 4 săptămîni (*atenţie!* risc de cistită hemoragică)

  asociate cu PREDNISON 12 mg/kgc/zi (efect antiinflamator şi limfolitic);

  2) **agenţi purinici** – eficienţă comparabilă cu alkilanţii
  ° FLUDARABINA
  ° 2-CLORODEOXIADENOZINA.
- POLICHIMIOTERAPIA: schemele (regimurile) utilizate (**CVP, C-MOPP** şi **CHOP**) dau **rezultate** asemănătoare:
  – RC în 60-80% din cazuri
  – supravieţuire 60% la 6 ani şi 40% la 8 ani.

  Paradoxul LMNH tratat: tipul *low grade* iniţial cu evoluţie indoloră şi favorabilă pe termen lung evoluează mai defavorabil decît tipul *high grade* (iniţial defavorabil, dureros şi agresiv).
- IMUNOTERAPIA
  ° INTERFERON-α (α-IFN) este recomandabil în LMNH foliculare: 2-3 mil UI × 3/săptămînă; ar determina răspuns terapeutic la 40-60% din pacienţi; **mecanismul de acţiune** rămîne neclar (eradicarea clonei maligne).
- RADIOTERAPIA este indicată în caz de adenopatii voluminoase, dureroase sau/şi compresive, amplifică riscul mielotoxicităţii datorat medicaţiei citostatice.

N.B. a) În cazul transformării LMNH de joasă malignitate în LMNH agresiv se recomandă utilizarea schemelor folosite în tratamentul LMNH de malignitate înaltă/intermediară; răspunsul este iniţial favorabil, dar prognosticul rămîne rezervat (supravieţuire medie ≤ 1 an). Transformarea se poate produce cu sau fără tratament.

b) Terapii experimentale (neomologate încă):
- Ac anti-idiotip
- Ac monoclonali pentru Ag comuni limfoamelor
- Ch-T intensivă asociată cu Rx-T
- transplant de măduvă sau grefă de celule-susă periferice (PBSC), urmate de Ch-T intensivă.

2.2. Terapia LMNH de înaltă malignitate

a) Stadiile IA şi IIA (cu volum tumoral redus – *nonbulky* – sub 10 cm, ca şi formele extraganglionare (E)

- CHIMIOTERAPIA CITOSTATICĂ – *CHOP* (3 cicluri) urmată de
- RADIOTERAPIA în doză de 30 Gy (10 şedinţe) pe regiunile afectate ("involved fields").

b) Stadiile IB, IIB, III şi IV

- CHIMIOTERAPIE CITOSTATICĂ = tratament de elecţie; *protocolul CHOP* se aplică pînă la obţinerea RC, practicîndu-se apoi încă 2 cicluri de consolidare.

  Rezultate: Remisiune completă > 70% (peste 80% la pacienţii cu boală localizată şi mn. 60% la pacienţii cu boală avansată). Supravieţuire la 8 ani ≈ 60%.

  Noile scheme chimioterapice (mai agresive) *NU* şi-au probat eficacitatea.

Scanned with OKEN Scanner

Reguli de tratament *

1) **prompt** – după diagnosticare şi stadializare
2) **intensiv** – cel puţin pînă la citotoxicitate moderată
3) **riguros** – cu respectarea protocolului
4) **supravegheat:**
   - aprecierea eficacităţii şi toleranţei în cursul curei
   - restadializare după terminarea curei

* adaptat după Portlock, 1992

Tabelul 54.5

În caz de eşec sau recidivă se pot încerca protocoale cu:

1. doze mari de CITARABINĂ, CISPLATINĂ, PREDNISON (ex.: protocoalele DHAP, ESHAP);
2. combinaţii cu ISOFOSFAMIDĂ, MITOXANTRON, ETOPOSID (ex.: protocolul MINE).

Se obţine remisiune în 30-50% din cazuri.

Profilaxia recidivei SNC se face cu CHIMIOTERAPIE INTRATECALĂ ± IRADIERE CRANIANĂ; se recomandă în:

- limfoamele cu risc crescut de recidivă meningeană
- limfoamele cu celule mici neclivate (tip Burkitt).

3. TERAPIILE EXPERIMENTALE

- CHIMIOTERAPIA ÎN DOZE ÎNALTE ± RADIOTERAPIE asociată cu TRANSPLANT DE MĂDUVĂ AUTOLOGĂ SAU CELULE SUŞE PERIFERICE – rezultate puţin încurajatoare;
- ANALOGII DE PURINĂ şi INTERFERONUL au valoare modestă în LMNH agresive;
- REVERSORII GENEI MDR-1: calciumblocanţi sau CICLOSPORINĂ.

4. TERAPIA LIMFOAMELOR LIMFOBLASTICE

Este apropiată de terapia leucemiilor acute limfoblastice:

° CICLOFOSFAMIDĂ 400 mg/m² p.o. × 3 zile la 3 săptămîni (săpt. I, IV, IX, XII, XV, XVIII)

° ADRIAMICINA 50 mg/m² i.v. în săpt. I, IV, IX, XII, XV, XVIII

° VINCRISTINĂ 1,4 mg/m² i.v. în săpt. I, II, III, IV, V, VI, IX, XII, XV, XVIII

° PREDNISON 40 mg/m²/zi p.o. × 6 săpt. (săpt. I-VI)

° L-ASPARAGINAZĂ 6000 U/m² i.m. (mx. 10.000 U) × 5 doze

Profilaxia determinărilor SNC: RADIOTERAPIE CEREBRALĂ (24 Gy în 12 şedinţe) + METOTREXAT (12 mg în 6 doze, săpt. IV şi IX) intrarahidian.

5. RADIOTERAPIA DE URGENŢĂ

Se practică în scop decompresiv în caz de:

- sindrom mediastinal;
- compresiuni medulare.

Se asociază cu corticoterapie.

6. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Indicaţii limitate la determinările viscerale:

- splenectomie (recomandată în formele pur splenice);
- rezecţii gastrice sau intestinale (există risc de perforaţii şi hemoragii);
- de urgenţă, ca tratament decompresiv.

*Tabelul 54.6**

Protocoalele de chimioterapie în LMNH

DROGUL	DOZA mg/m²	ZIUA	ADM.
a) Generaţia I			
CVP			
CICLOFOSFAMIDĂ	400	1-5	i.v./p.o.
VINCRISTINĂ (Oncovin)	1,4	1	i.v.
PREDNISON	100**	1-5	p.o.
	Se repetă la 3 săptămîni		
CHOP (H = Hidroxidaunomicină sau Adriamicină sau Doxorubicină)			
CICLOFOSFAMIDĂ	750	1	i.v.
DOXORUBICINĂ	50	1	i.v.
VINCRISTINĂ (Oncovin)	1,4	1	i.v.
PREDNISON	100**	1-5	p.o.
	Se repetă la 2-3 săptămîni		
b) Generaţia a II-a			
m-BACOD			
BLEOMICINĂ	4	1	i.v.
DOXORUBICINĂ	45	1	i.v.
CICLOFOSFAMIDĂ	600	1	i.v.
VINCRISTINĂ (Oncovin)	1	1	i.v.
DEXAMETAZONĂ	6	1-5	p.o.
METOTREXAT	200	8+15	i.v.
ACID FOLINIC (Leucovorin)	10	la 24h	p.o./i.v.
	după MTX, la fiecare 6h × 8		
Pro MACE-MOPP			
PREDNISON	60**	1-15	p.o.
METOTREXAT	1500**	15	i.v.
ACID FOLINIC (Leucovorin)	50** × 6 la 24h după MTX		
DOXORUBICINĂ	25	1+8	i.v.
CICLOFOSFAMIDĂ	650	1+8	i.v.
ETOPOSID	120	1+8	i.v.

** doza în mg pe zi.

Scanned with OKEN Scanner

c) Generația a III-a

PRO-MACE-Cyta BOM (cicluri de 21 de zile)

PREDNISON	60**	1-14	p.o.
ADRIAMICINĂ/DOXORUBICINĂ	25	1-8	i.v.
CICLOFOSFAMIDĂ	650	1	i.v.
ETOPOSID	120	1	i.v.
CYTARABINĂ	300	8	i.v.
BLEOMICINĂ	5	8	i.v.
VINCRISTINĂ (Oncovin)	1,4	8	i.v.
METOTREXAT	120**	8	i.v.
ACID FOLINIC (Leucovorin)	25**	la 24h	i.v.
	după MTX, la fiecare 6h × 5		
+ COTRIMOXAZOL 1 tb/12h în cursul întregului ciclu			
	Se repetă la 3 săptămîni		

MACOP-B (cicluri de 28 de zile)

METOTREXAT	400	8	i.v.
ADRIAMICINĂ/DOXORUBICINĂ	50**	1+15	i.v.
CICLOFOSFAMIDĂ	350	1+15	i.v.
VINCRISTINĂ (Oncovin)	1,4	1+22	i.v.
PREDNISON	75**	2 săpt.	p.o.
BLEOMICINĂ	10	28	i.v.
ACID FOLINIC (Leucovorin)	15**	la 24h	p.o.
	după MTX, la fiecare 6h × 6		
	Se repetă la 3 săptămîni		

PROTOCOALE DE LINIA A II-A

DHAP

DEXAMETAZONĂ	40**	1-4	i.v.
CYTARABINĂ	2.000 × 2, ziua 2,		i.v. (2h)
CISPLATINĂ	100	1	i.v.
	Se repetă la 4 săptămîni		

MINE

IFOSFAMIDĂ	1,333	1-3	i.v.
MITOXANTRON	8	1	i.v.
ETOPOSID	65	1-3	i.v.
	Se repetă la 4 săptămîni		

** doza în mg pe zi.

* după Shipp M.A. în *Cancer Principle and Practice of Oncology*, DeVita et al., 1997

Scanned with OKEN Scanner

55. MIELOMUL MULTIPLU

DEFINIŢIE: proliferare neoplazică a unei clone de plasmocite, preferenţial la nivelul măduvei osoase, invazia ţesutului osos adiacent producînd distrucţii (cu dureri şi, eventual, fracturi patologice).

De fapt este vorba de un grup de boli asociate cu proliferarea şi acumularea de celule (derivate din LyB) secretoare de imunoglobulină monoclonală. Clonele de celule producătoare de Ig proliferează suficient pentru a produce proteine monoclonale (proteina M) detectabile la electroforeza proteinelor serice. Creşterea clonală poate fi progresivă sau stabilă timp de mai mulţi ani.

În afară de mielomul multiplu (MM) neoplasmele plasmocitare cuprind: boala Waldenström (macroglobulinemia), boala lanţurilor grele, amiloidoza primară, papular mucinosis.

INCIDENŢĂ:

- 3‰/an;
- 1% din totalul neoplaziilor şi 10% din totalul hemopatiilor maligne în SUA.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

Clinic:

- vîrsta medie – 60 de ani (rar sub 40 de ani);
- dureri osoase persistente (accentuate la deplasare);
- dureri nevralgice, nevrite, paralizii;
- tumefacţii osoase şi fracturi spontane; tardiv – scădere în înălţime prin tasare vertebrală;
- febră, scădere ponderală, transpiraţii nocturne (legate de episoadele infecţioase?)
- astenie (sindrom anemic).

Biologic:

- anemie hipocromă cu GR aglutinate în fişicuri;
- leucocitopenie;
- trombocitopenie;
- VSH foarte accelerată (> 100 mm/h), în 1% din cazuri (MM nesecretant) fiind normală!
- hiper-γ-globulinemie ± hiper-β-globulinemie, cu hiper-IgG (cel mai frecvent), mai rar hiper-IgA, hiper-IgD sau hiper-IgE (diagnosticul este mai dificil în mieloamele nesecretante de Ig);
- proteinurie (proteina M în sînge sau/şi urină apare cvasiconstant) ± paraproteinurie Bence-Jones (doar în 1/6 din cazuri);
- hiperuricemie, hiperuricurie;
- hipercalcemie.

N.B. Prezenţa a peste 20% plasmocite în sîngele periferic (leucemia cu plasmocite) poate preceda apariţia tumorii; apare la tineri, proteina M serică este redusă, supravieţuirea naturală este mai îndelungată, dar implică şi chimiorezistenţă crescută.

Radiologic: leziuni osteolitice fără condensare în jur.

N.B. CT şi RMN pot fi utile atunci cînd aspectul radiografic este normal.

1.2. Confirmarea diagnosticului → prezenţa de plasmocite patologice > 10% în măduvă (uneori în cuiburi, necesitînd puncţii multiple).

N.B. Identificarea Ig monoclonale cu ajutorul imunoperoxidazei permite:

1. diferenţierea de plasmocitoza relativă din colagenoze, metastaze osoase, infecţii, hepatopatii cronice;
2. recunoaşterea plasmocitelor cu aspect atipic;
3. identificarea mieloamelor nesecretante (1% din cazuri nu au proteină M în ser şi nici în urină).

2. DIAGNOSTICUL DE STADIU

(după Durie & Salmon)

STADIUL I – implică *toate* trăsăturile următoare:

1. Hb > 10 g/dl
2. calcemie < 10 mg/dl
3. leziune osoasă unică sau absentă

Scanned with OKEN Scanner

4. producţie mică de paraproteine (componenta M redusă):
   - IgG ≤ 5 g/l
   - IgA ≤ 3 g/l
   - proteine Bence-Jones ≤ 4 g/24h (lanţuri uşoare)
   - proteina M urinară < 4 g/24h (electroforetic)
5. absenţa leziunilor osoase (radiologic) sau numai plasmocitom solitar

STADIUL II – valori biologice intermediare între stadiile I şi III

STADIUL III – *cel puţin* una dintre următoarele trăsături:

1. Hb < 8,5 g/dl
2. calcemie > 12 mg/dl
3. producţie ridicată de paraproteine M:
   - IgG > 7 g/l
   - IgA > 5 g/l
   - proteine Bence-Jones > 7 g/24h
   - proteina M urinară > 12 g/24h la electroforeză
4. radiologic: leziuni osoase litice multiple, avansate

N.B. Fiecare stadiu se împarte în 2 substadii:

A. cu funcţie renală acceptabilă (creatininemie < 2 mg/dl)

B. cu afectarea funcţiei renale (creatininemie ≥ 2 mg/dl)

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Fracturile osoase

3.2. Paraliziile compresive (prin infiltrate tumorale şi amiloidice şi prăbuşiri osoase)

3.3. Hemoragiile (prin trombocitopenie sau disfuncţia trombocitelor tapetate cu paraproteine)

3.4. Infecţiile

- **respiratorii** (favorizate de căptuşirea alveolelor cu paraproteine);
- **pielocaliceale**, cu litiază şi evoluţie spre IRC.

3.5. Rinichiul mielomatos

Lanţurile uşoare produse în exces au rol crucial în leziunea renală; filtrate la nivel glomerular, ajung în tubul proximal unde depăşesc capacitatea de reabsorbţie şi degradare a celulelor tubulare. Excesul ajunge în tubii distali unde se combină cu mucoproteină Tamm Horsfall şi precipită formînd cilindri. Obstrucţia tubulară distală determină trecerea conţinutului tubular în interstiţiu, cu apariţia nefropatiei mielomatoase. Formarea cilindrilor poate fi favorizată de: deshidratare, diuretice, hipercalcemie (prin vasoconstricţie şi scăderea FG), unele droguri (AINS), radiografia cu substanţă de contrast (în special substanţe de contrast ionizate folosite la pacienţi deshidrataţi). Colmatarea tubilor distali şi colectori, depunerile de lanţuri uşoare la nivel glomerular (cu sindrom nefrotic consecutiv), diateza urică şi hipercalcemia conlucrează la instalarea IRC. Afectarea tubului proximal poate produce sdr. Fanconi dobîndit (aminoacidurie, glucozurie, fosfaturie).

3.6. Caşexia

3.7. IRA (la explorarea cu substanţe iodate!)

4. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

4.1. Boli osoase cu fracturi patologice (dar fără plasmocitoză medulară şi fără paraproteinemie):

- osteoporoză senilă;
- carcinoame cu metastaze.

4.2. Boli cu disproteinemie

- TBC şi infecţii cronice (pot evolua cu amiloidoză şi sindrom nefrotic);
- hepatită cronică;
- hiper-γ-globulinemie monoclonală benignă (dar plasmocitoza < 20%).

4.3. Alte limfoame maligne cu paraproteinoze

4.3.1. Boala Waldenström (proliferare de elemente limfoplasmocitare, cu invadarea măduvei osoase şi a organelor limfoide şi hiper-IgM): febră, astenie, scădere ponderală, hemoragii, uneori hepatosplenomegalie şi adenopatii, neuropatie periferică, infecţii recurente. Biologic: VSH foarte accelerată, hematiile aglutinate în rulouri şi hiper-γ-globulinemia pot sugera MM; IgG > 3 g/dl. Puncţia medulară osoasă este adesea săracă, dar biopsia medulară este hipercelulară, bogată în celule limfoide, plasmocite şi mastocite.

4.3.2. Boala lanţurilor grele evoluează ca un sindrom limfoproliferativ, uneori cu simptomatologie tip B, VSH foarte accelerată, anemie, predispoziţie la infecţii, hiper-γ-globulinemie şi creşterea IgG, IgA sau, mai rar, a IgM.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

- mobilizarea cît mai multă în toate fazele bolii, evitînd traumatismele şi eforturile violente care pot genera fracturi;
- asigurarea unei bune diureze (mn. 100 ml/h);
- evitarea frigului, umezelii şi a contactelor contagioase.

2. TRATAMENTUL CITOREDUCTOR

În cazurile aflate în stadiile I-II se preferă expectativa terapeutică, cu reevaluare peste 2-3 luni. În cazurile simptomatice chimioterapia este de primă intenţie.

Indicaţii:

- mielom stadiul III;
- proteinemie > 100 g/l;
- sindrom hemoragic;
- leziuni neurologice.

Criteriile eficienţei terapeutice:

1. scăderea Ig cu mn. 50%;
2. scăderea volumului tumoral cu mn. 50%;

Scanned with OKEN Scanner

3. recalcifierea leziunilor osoase (practic rareori obținută);
4. creșterea Hb cu mn. 2 g/dl.

N.B. 1) Tratamentul se continuă numai până la cedarea simptomelor care au determinat inițierea chimioterapiei; **nu se practică tratament de întreținere** (ineficient, dar cu risc leucemogen și mielodisplazic!).

2) Riscul leucemogen este de cca 1%/an de supraviețuire.

3) Stabilizarea nivelului proteinei M în sînge și urină și absența semnelor de activitate permit stoparea chimioterapiei timp de 1-2 ani.

4) Imunoterapia cu INTERFERON ar prelungi durata remisiunii în unele cazuri.

În caz de reșută se reinstituie protocolul care a fost eficient.

DROGUL	DOZA mg/m²	ZIUA	ADM.
MP (Alexanian)			
MELPHALAN	10	1-4	p.o.
PREDNISON	60	1-4	p.o.
	Se repetă la 4-6 săptămîni		
VAD			
VINCRISTINĂ	0,4 mg/zi × 4 zile, i.v. continuu		
ADRIAMICINĂ	9 mg/m²/zi × 4 zile, i.v. continuu		
DEXAMETAZONĂ	40	1,4,9 și 13,17,21	p.o.
M-2			
MELPHALAN	0.25*	1-4	p.o.
PREDNISON	1*	1-4	p.o.
VINCRISTINĂ	0,03*	1	i.v.
BCNU (Carmustină)	1*	1	i.v.
CICLOFOSFAMIDĂ	10*	1	i.v.
	Se repetă la 5-6 săptămîni		
VBAP			
VINCRISTINĂ	1**	1	i.v.
BCNU (Carmustină)	30	1	i.v.
ADRIAMICINĂ	30	1	i.v.
PREDNISON	100	1-4	p.o.
	Se repetă la 3-4 săptămîni		

* mg/kgc/zi
** doza totală (mg/zi)

Tabelul 55.1
Protocoalele de chimioterapie în mielomul multiplu

Strategia terapeutică

Controversa principală este dacă să se utilizeze cura binară Alexanian sau cure conținînd agenți alkilanți.

Pacienții tineri nu ar trebui tratați cu citostatice (din cauza citotoxicității) înainte de a se recolta celule stem hematopoietice pentru un eventual autotransplant.

A. La bolnavii cu stare generală bună

- ***protocolul MP*** (Alexanian et al., 1964) este cel mai folosit; controlul hematologic se face la jumătatea ciclului (la 3 săptămîni), cu reducerea dozei de Melphalan în caz de citopenii; eficiență: 50-60% din cazuri.
- ***protocolul M-2*** este cea mai folosită combinație polichimioterapică de citostatice, cu eficiență în 70-75% din cazuri (40% RC), dar media de supraviețuire este aceeași ca la *protocolul MP*.

B. La bolnavii cu pancitopenie severă

° CICLOFOSFAMIDĂ 200-400 mg i.v., doză unică la 7 zile odată +
° PREDNISON 1 mg/kgc/zi;
doza de citostatic poate fi crescută în caz de corectare a leucopeniei.

C. În caz de rezistență se recurge la asocieri agresive – *protocolul VBAP* sau *protocolul VAD*.

N.B. a) apariția chimiorezistenței la un agent alkilant se poate însoți de chimioresponsivitate la un altul!

b) VERAPAMILUL ar preveni instalarea chimiorezistenței (în special la Doxorubicină);

c) s-a depistat o genă responsabilă de rezistența la droguri (MDR = "multiple drug resistance").

3. RADIOTERAPIA

Indicații:

- leziuni localizate;
- leziuni care determină compresiuni nervoase medulare;
- leziuni osteolitice importante (necesită iradiere *înaintea* apariției fracturilor);
- leziuni mici subcutanate;
- leziuni hiperalgice.

Administrare:

- **tumorile mari** pot primi pînă la 2000 cGy în 5 zile;
- **tumorile mici** pot primi o doză unică de 800 cGy.

4. TRATAMENTUL ADJUVANT

- **în citopeniile severe:** tratament substitutiv cu HEMATII SPĂLATE + CONCENTRAT LEUCOPLACHETAR + ANDROGENI (de tip Anapolon);
- **în hiperproteinemiile severe:** PLASMAFEREZĂ;
- **în hiperuricemie:** ALLOPURINOL 600 mg/zi + HIDRATARE (2500 ml/zi) + ALCALINIZARE (Bicarbonat de sodiu 4-6 g/zi);
- **în hipercalcemie:**
  - HIDRATARE (preferabil cu soluție NaCl 9‰);
  - FUROSEMID 40 mg/4h + PREDNISON 100 mg/zi, pînă

Scanned with OKEN Scanner

la corectare;
în caz de eşec: MITRAMICINĂ (contraindicată în citopenii) + CALCITONINĂ + DIFOSFONAT (fosfat anorganic);
N.B. preventiv şi curativ: hipermobilizare!

- **pentru combaterea scăderii rezistenţei la infecţii:**
  - GAMMAGLOBULINĂ 0,2-0,5 ml/kgc la 2 săptămîni
  - ANTIBIOTICE la nevoie;
- **în caz de fracturi patologice:** RADIOTERAPIE pînă la consolidare + TRATAMENT ORTOPEDIC;
- **în caz de compresii radiculare:** RADIOTERAPIE DE FOCAR + LAMINECTOMIE;
- **în caz de insuficienţă renală cronică:**
  - combaterea hipercalcemiei
  - asigurarea unei diureze de 3000 ml/zi prin ingestie de lichide + Furosemid are un bun efect pentru profilaxia decompensării (diureza necesară: mn. 100 ml/h)
  - plasmafereză în caz de acutizare (este de 10 ori mai eficientă decît dializa!)
  - Allopurinol în caz de hiperuricemie
  - Melphalanul (cu excreţie renală) se înlocuieşte cu Ciclofosfamidă;
- **în formele solitare:** EXEREZĂ CHIRURGICALĂ sau RADIOTERAPIE.

5. TRATAMENTUL SUPRALETAL asociat cu GREFA DE MĂDUVĂ OSOASĂ

5.1. Autogrefa de măduvă osoasă

Tehnică: măduva osoasă este prelevată după obţinerea unei remisiuni, crioprezervată în timpul unui tratament supraletal (chimioterapie "high dosis" – doză aplaziantă: Melphalan 140 mg sau Ciclofosfamidă sau Busulfan – plus iradiere corporală totală) şi reinjectată ulterior:
a) fără purjare de elemente patologice (se bazează pe ritmul lent de proliferare a celulelor mielomatoase);
b) după purjare neselectivă (cu Ciclofosfamidă) sau selectivă (cu Ac monoclonali).

5.2. Allogrefa de măduvă osoasă

(injectată de asemenea după un tratament supraletal) prezintă avantajul folosirii unei măduve fără elemente patologice, dar problema histocompatibilităţii rămîne obstacolul principal. Deşi eficienţa terapeutică a acestui tratament eroic pare bună şi supravieţuirea fără semne de boală este mai lungă, supravieţuirea generală rămîne egală cu aceea postterapie convenţională dacă luăm în consideraţie efectele secundare.

Scanned with OKEN Scanner

56. OSTEOMIELOFIBROZA

DEFINIŢIE: sindrom clinico-biologic caracterizat histologic prin proliferare reticulinică şi fibroblastică medulară în dauna ţesutului mieloblastic, cu osificare progresivă a spaţiului medular.

Poate fi:

- secundară (altor afecţiuni);
- primitivă – caz în care este încadrată în sindroame mieloproliferative şi se însoţeşte de hematopoieză extramedulară (splenică şi hepatică), de aici şi denumirea de *metaplazie mieloidă cu mielosclerozâ* (MMM).

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Osteomielofibroza (OMF) primitivă este un sindrom mieloproliferativ caracterizat prin afectarea (de etiologie necunoscută) clonală a unei celule-susă hematopoietice multipotente care implică toate seriile. Implicarea liniei megacariocitare duce fie la megakariopoieză deficitară cu liză megacariocitară consecutivă, fie la formarea de "trombocite gri" caracterizate prin tulburări de granulare cu deversarea lor rapidă în afara celulei. În ambele cazuri sunt eliberaţi în exces:

- factori de creştere plachetari (PDGF, TGF-α, TGF-β, EGF);
- factori chemotactici pentru fibroblaşti (factorul 4 plachetar, β-tromboglobuline, PDGF);
- inhibitori ai colagenazei.

Consecutiv, se produce proliferarea secundară de fibroblaşti, creşterea producţiei şi inhibarea degradării colagenului (prin blocarea colagenazelor).

Proliferarea colagenului (iniţial de tip III cu densificarea fibrelor de reticulină = *fibroză reticulinică*, apoi de tip IV şi de tip I – *fibroză colagenică*) duce la **osteomielofibroză** şi, în final, la **osteoscleroză**.

Hematopoieza extracelulară (metaplazia mieloidă) s-ar produce consecutiv tendinţei celulelor-susă hematopoietice de a coloniza compensator teritorii care în trecutul ontogenetic au fost situsuri de hematopoieză; acest fenomen lipseşte în OMF secundară.

Anemia apare prin mecanisme multiple:

- eritropoieză scăzută;
- sechestraţie splenică crescută;
- hemodiluţie;
- carenţe vitaminice;
- sideropenie;
- hemoliză.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Circumstanţele diagnosticării

- descoperire întîmplătoare a unei splenomegalii;
- hemogramă efectuată în alt context;
- febră, artralgii, dureri osoase spontane şi la palpare;
- purpură peteşială sau echimotică;
- icter sau hepatomegalie (precedînd splenomegalia);
- colică nefretică sau atac de gută (consecutive hiperuricemiei).

1.2. Prezumţia diagnostică clinică

- vîrsta predilectă = 50-60 de ani (dar poate apărea şi la tineri);
- splenomegalie marcată şi precoce, dură, netedă, adesea nedureroasă, dar cu efecte locale mecanice (saţietate precoce, senzaţie de plenitudine postprandială);
- hepatomegalie dură, uneori sensibilă – 50% din cazuri;
- paloare cu tentă gălbuie;
- scădere ponderală;
- afectare viscerală (în cadrul sindromului anemic) – în special cardiovasculară.

Scanned with OKEN Scanner

1.3. Prezumţia diagnostică biologică

A. Sîngele periferic:

- anemie normocromă normocitară cu anizocitoză, poikilocitoză, ovalocitoză şi dacriocitoză (hematii "în lacrimă");
- aspect leuco-eritroblastic: eritroblaşti circulanţi 2-10/100 de leucocite + precursori granulocitari;
- macro- şi megalotrombocite, micromegacariocite + fragmente megacariocitare circulante (semne de megacariocitogeneză ineficientă);
- trombocitopenie progresivă (dar iniţial poate apărea trombocitoză!), cu alungirea timpului de sîngerare (semne ale deficitului cantitativ şi calitativ);
- reticulocitoză (fără corelaţie cu gradul anemiei sau al hemolizei).

B. Măduva osoasă:

- *iniţial:* hipercelulară, cu creşterea eritroblaştilor, granulocitelor, megacariocitelor şi fibroblaştilor (panmieloză);
- *ulterior:* hipoplazie medulară + îngroşarea zonei corticale a osului (adesea puncţie "albă").

C. Biochimic:

- fosfatază alcalină serică crescută, în corelaţie cu hematopoieza hepatică;
- hiperuricemie;
- hiperciancobalaminemie + hipertranscobalaminemie;
- fluctuaţii ale imunoglobulinelor;
- posibile crioglobuline şi proteinemii monoclonale.

N.B. FAL este normală sau crescută.

1.4. Confirmarea diagnosticului

- **biopsia de măduvă osoasă:** aspect fibroblastic, reţea de reticulină îngroşată, cu modificarea arhitecturii şi hipoplazie mieloidă; în final – osteoscleroză cu dispariţia ţesutului hematopoietic;
- **puncţia (biopsie) splenică şi/sau hepatică:** metaplazie mieloidă + hiperplazie fibroblastică; *atenţie!* pot fi periculoase din cauza riscului crescut de sîngerare;
- **scintigrafia** (cu iridium-transferină sau cu Fe^{52}) evidenţiază focarele de hematopoieză extramedulară.

2. DIAGNOSTICUL DE STADIU

2.1. Stadiul mieloproliferativ (tablou clasic).

2.2. Stadiul de insuficienţă medulară: aspecte intricate de anemie, leucopenie şi trombocitopenie.

2.3. Stadiul de transformare blastică (30% din cazuri).

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

Evoluţia asimptomatică (pînă la diagnosticare) poate fi de 10-15 ani, acelaşi interval fiind apreciat şi pentru supravieţuirea din momentul afirmării diagnosticului (ritmul este însă diferit de la un bolnav la altul – uneori acut, alteori cronic, indolent).

Factori de prognostic pozitiv	Factori de prognostic negativ
♦ lipsa simptomelor	◊ formele simptomatice
♦ absenţa hepatomegaliei	◊ anomalii multiple ale hemogramei
♦ Hb > 10 g/dl	◊ complicaţii
♦ Tr > 100.000/mm³	

3.1. Hipertensiunea portală prin fibroză hepatică, infiltraţie şi obstrucţie presinusoidală, tromboza venei hepatice sau splenice.

3.2. Complicaţiile hemoragice, în special digestive, datorate hipertensiunii portale şi trombocitopeniei.

3.3. Complicaţiile cardiace, datorate anemiei şi hipervolemiei, adesea pe fond de cardiopatie ischemică; insuficienţa cardiacă este una dintre cauzele majore de deces.

3.4. Complicaţiile infecţioase (leucopenie).

3.5. Diateza urică

3.6. Tumorile ţesutului hematopoietic, cu localizări variate şi posibile efecte compresive de vecinătate:
- mezenterice;
- pleurale;
- retroperitoneale;
- intrarahidiene;
- ileocecale.

3.7. Leucemizarea (pînă la 25% din cazuri) este favorizată de tratamentul citostatic şi de radioterapie.

3.8. Amiloidoza (complicată cu sindrom nefrotic).

4. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

4.1. Sindroamele mieloproliferative cronice (*v. Diagnosticul diferenţial al LGC*):
- leucemia granulocitară cronică;
- poliglobulia esenţială;
- trombocitemia esenţială.

4.2. Metaplaziile mieloide cu mielosclerozăsecundare din:
- neoplazii (prostată, plămîn, sîn, stomac);
- hemopatii maligne (mielom multiplu, boală Hodgkin);
- alte boli: osteopetroză, boală Gaucher;
- modificări medulare prin:
  - agenţi fizici (iradiere)
  - agenţi chimici (estrogeni, mielosupresoare, solvenţi organici)
  - agenţi infecţioşi (TBC, lues).

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

1. STADIUL MIELOPROLIFERATIV

- **nu** se recomandă agresiunea terapeutică (ar influența negativ evoluția);
- splenomegaliile tumorale dureroase beneficiază de:
  - *radioterapie în doze mici* – pentru reducerea volumului (15-100 R × 3/săptămînă pînă la o doză totală de mx. 650 R)
  - *chimioterapie cu agenți alkilanți* – pentru reducerea hipersplenismului: BUSULFAN (2 mg/zi × 2-3 săptămîni) sau HIDROXIUREE
  - *splenectomie* în extremis (atunci cînd fenomenele compresive devin extrem de supărătoare).

N.B. a) *splenectomia*, mult timp prohibită (din cauza riscului de aplazie în caz de hematopoieză splenică pură) este indicată totuși în caz de:

- ✧ hipersplenism cu trombocitopenie majoră sau anemie severă cu sechestrație splenică importantă
- ✧ splenomegalie dureroasă (eventual prin infarcte splenice repetate)
- ✧ hemoliză severă;

b) *citostaticele* se pot administra în caz de poliglobulie, leucocitoză sau trombocitoză majoră.

2. STADIUL DE INSUFICIENȚĂ MEDULARĂ

2.1. Transfuziile de masă eritrocitară pentru readucerea Hb la cca 8 g%.

2.2. Tratamentul hormonal

- **corticosteroizi** pentru hipersplenism sau/și hemoliză, ameliorarea fenomenelor hemoragice și a hematopoiezei; în plus, cresc și eficiența androgenilor;
- **androgeni** (determină creșterea secreției de eritropoietină și stimularea eritropoiezei):
  - ° METILTESTOSTERON 150-200 mg/zi × 4-6 luni;
  - ° OXIMETOLON 2-4 mg/kgc/zi × 3-6 luni;
  - ° FLUOXIMESTERON 10-20 mg/zi.

3. TRATAMENTUL FAZEI BLASTICE

Transformarea în leucemie acută survine la 5-10% din cazuri. Se tratează ca și faza blastică a LGC, cu aceleași rezultate modeste.

4. TRATAMENTUL ADJUVANT

- tratament de substituție cu acid folic sau feroterapie (numai în caz de carențe); vitamina B6 poate fi eficientă în unele cazuri;
- tratament cu chelatori de fier (DESFEROXAMINĂ) în caz de hemosideroză prin politransfuzare;
- tratamentul suprainfecțiilor – antibioterapie cu spectru larg;
- corecția hiperuricemiei (ALLOPURINOL).

Scanned with OKEN Scanner

57. POLIGLOBULIA VERA (BOALA VAQUEZ)

DEFINIŢIE: boală mieloproliferativă cronică, progresivă, de etiologie necunoscută, cu afectarea celulei stem pluripotente, caracterizată prin creşterea necontrolată a hematopoiezei medulare şi extramedulare, adică a masei totale de GR circulante, la care se asociază – în grade variate – şi o creştere a numărului de GA şi Tr.

INCIDENŢĂ: rară (0,4-0,6‰).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Circumstanţele diagnosticării

- descoperire hematologică fortuită;
- eritroză facială asociată cu tulburări funcţionale consecutive hipervîscozităţii, scăderii vitezei de circulaţie şi hipoxiei: cefalee, astenie, vertij, acufene, scotoame, amauroză tranzitorie, stare confuzională, acroparestezii, prurit la contactul cu apa caldă;
- complicaţii vasculare: hemoragii şi tromboze cu debut brutal.

1.2. Prezumţia clinică

- AHC mieloproliferative posibile;
- cianoză roşie a feţei, extremităţilor şi mucoaselor;
- tulburări funcţionale (vezi mai sus);
- HTA moderată;
- angor sau/şi claudicaţii de efort;
- splenomegalie.

Circumstanţe patologice negative (absente):
- cardiopatie cianogenă;
- insuficienţă respiratorie;
- ficat sau rinichi tumoral;
- sindrom tumoral de fosă posterioară.

1.3. Confirmarea biologică

Sîngele periferic:
- eritrocitoză (GR > 6 mil/mm³, morfologic normale; Hb > 18 g/dl; Ht > 55%) → VSH nesedimentabilă;
- leucocitoză (GA = 12.000-20.000/mm³, morfologic normale, cu FAL > N + neutrofilie peste 7000/mm³ şi bazofilie peste 65/mm³);
- trombocitoză (Tr = 450.000-1.000.000/mm³), dar cu afectare funcţională.

Măduva osoasă: aspect normal, dar cu hipercelularitate şi creşterea eritroblaştilor şi megacariocitelor; medulograma nu este însă necesară diagnosticării.

Biochimic:
- hiperuricemie;
- hiposideremie (prin scăderea eritropoietinei circulante);
- hiperciancobalaminemie + hipertranscobalaminemie;
- timp de sîngerare crescut;
- agregabilitate plachetară scăzută.

N.B. *Măsurarea volumului globular total* (cu hematii marcate cu Cr^{51}) indică valori crescute cu peste 20% faţă de normal (> 36 ml/kgc la bărbaţi şi > 32 ml/kgc la femei).

Simptomatologia fiind nepatognomonică, diagnosticul se confirmă prin aplicarea criteriilor stabilite de *Polycythemia Vera Study Group (PVSG)*.

GRUPA A	GRUPA B
A_1 = creşterea volumului eritrocitar total ≥ 36 ml/kgc la bărbaţi ≥ 32 ml/kgc la femei	B_1 = Tr ≥ 400.000/mm³ B_2 = GA ≥ 12.000/mm³ B_3 = FAL > 100 UI/l
A_2 = SaO_2 normală (≥ 92%)	B_4 = hiperciancobalaminemie (sau creşterea capacităţii serului de fixare a vitaminei B_{12}) ≥ 2200 pg/ml
A_3 = splenomegalie	

Tabelul 57.1
Codificarea diagnostică a simptomatologiei*
(după Glass & Wassermann, adoptat de *PVSG*)

* Diagnosticul se acceptă dacă sunt prezente:
$A_1 + A_2 + A_3$ sau $A_1 + A_2 + B_2$

Scanned with OKEN Scanner

2. DIAGNOSTICUL STADIAL

2.1. Faza de eritrocitoză (tabloul clasic)

2.2. Faza de epuizare compensată (valori eritrocitare normale)

2.3. Faza de epuizare decompensată (cu anemie şi tablou de MMM)

2.4. Faza de metamorfozare blastică finală (tablou clinic de LAM)

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Trombozele arteriale şi venoase – favorizate de hipervîscozitate şi hiperplachetoză:

- cerebrale;
- coronariene;
- mezenterice;
- periferice.

Trombozele venoase profunde pot determina embolii pulmonare.

3.2. Hemoragiile apar în special la vîrstnici (> 70 de ani), la pacienţii cu antecedente patologice vasculare sau flebopuncţii (sîngerări) şi sunt favorizate de trombopatie şi de dilataţiile vasculare antrenate de poliglobulie.

3.3. Complicaţiile hematologice

3.3.1. **Metaplazia mieloidă hepatosplenică cu mielofibroză** poate surveni după 8-10 ani de evoluţie (mai devreme la cei cu flebopuncţii multiple) şi se caracterizează prin:

- accentuarea splenomegaliei;
- anemie cu prezenţa de dacriocite (hematii "în lacrimă") şi eritroblaşti în periferie;
- leucocitoză marcată;
- biopsia medulară indică fibroză colagenică intensă, mutilantă;
- posibilă leucemizare.

3.3.2. **Leucemia acută** (metamorfozarea blastică) survine în 15-20% din cazuri (fie direct, fie precedată de mielofibroză în 50% din cazuri) şi este favorizată de tratamentul citostatic.

3.3.3. **Aplazia medulară** (iatrogenă)

3.4. Diateza urică

- artropatie gutoasă;
- litiază;
- nefropatie.

3.5. Ulcerul peptic (prin hiperhistaminemia indusă de hiperbazofilie)

4. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

4.1. Poliglobulia secundară hipoxică

Context etiologic:

a) hipoxie generalizată:

- afecţiuni respiratorii cronice
- cardiopatii congenitale cu şunt dreapta-stînga
- viaţă la altitudine ridicată;

dar:

- lipseşte splenomegalia
- lipseşte coafectarea seriilor trombocitară şi granulocitară
- gazometria: $SaO_2 < 92\%$, $PaO_2 < 65$ mm Hg
- FAL = N.

b) methemoglobinemii;

c) sulfhemoglobinemii;

d) hemoglobine anormale (cu afinitate crescută pentru O_2);

e) deficit de 2,3-DPG.

4.2. Poliglobulia secundară hipersecreţiei de eritropoietină

- context etiologic (pentru stabilirea căruia sunt necesare uneori echotomografia abdominală, computer-tomografia abdomino-pelvină şi cerebrală, urografia intravenoasă):
  - hepatom
  - adenoame suprarenale (feocromocitom, Cushing)
  - hemangiom/hemangioblastom cerebelos
  - fibrom uterin;
- gazometrie sanguină normală;
- hipereritropoietinemie;
- stimularea precursorilor eritroblaştilor (cultivaţi in vitro) de către urina şi serul acestor bolnavi;
- probă terapeutică: exereza tumorii remite poliglobulia!

4.3. Pseudopoliglobuliile

- prin hemoconcentraţie în deshidratări: Ht > N, dar volumul eritrocitar total este normal;
- în thalasemie: Hb = N, Ht = N, VEM < N, GR > N.

4.4. Poliglobuliile limită – *sindromul Gaisboeck* = tulburări de distribuţie a sîngelui în vase, survenind la pletorici, hipertensivi, diabetici, gutoşi, mari fumători; se normalizează la dietă şi reechilibrare metabolică.

4.5. Alte sindroame mieloproliferative – LGC şi MMM (vezi diagnosticul diferenţial al acestora).

N.B. În cazurile neclare, exclusiv precursorii eritroblastici ai poliglobuliei vera se pot dezvolta in vitro fără adaos de eritropoietină, ceea ce o diferenţiază de pseudopoliglobulii şi de toate celelalte poliglobulii!

TRATAMENT

În absenţa tratamentului, decesul survine, în medie, după 18 luni de evoluţie (de obicei prin accidente vasculare). Sub tratament, supravieţuirea poate fi prelungită pînă la 12-14 ani!

Scanned with OKEN Scanner

1. TRATAMENTUL FAZEI DE ERITROCITOZĂ

OBIECTIVE

1) prevenirea complicaţiilor vasculare prin readucerea la normal a masei eritrocitare;
2) frînarea proliferării medulare.

1.1. Mijloacele terapeutice

1. sîngerări periodice;
2. chimioterapie;
3. radioterapie cu radiofosfor.

1.1.1. Sîngerările

Avantaje:
- permit reducerea rapidă a hipervolemiei şi hipervîscozităţii (sunt utile deci în urgenţă, în iminenţa riscului de tromboze);
- induc hiposideremie, cu diminuarea secundară a sintezei de hemoglobină (deci şi a volumului eritrocitar total);
- ar defavoriza evoluţia spre leucemie acută.

Indicaţii:
- tratament de urgenţă înaintea administrării de citostatice sau radiofosfor;
- rezistenţă la chimioterapie;
- formele lent evolutive.

Dezavantaje:
- necesită deplasări repetate din partea bolnavului;
- nu controlează hiperleucocitoza şi nici trombocitoza (care poate chiar creşte pasager, amplificînd riscul trombotic; precauţie: ASPIRINĂ 250 mg/zi în prealabil);
- nu reduce splenomegalia;
- hiposideremia secundară determină astenie;
- favorizează evoluţia spre osteomielofibroză.

Tehnică:

Se efectuează prin *flebopuncţie*, cîte 300-400 ml/şedinţă, la interval de 2 zile, pînă la normalizarea hematocritului (Ht < 45%); ulterior, frecvenţa sîngerărilor (de la cîteva pe an pînă la cîteva pe lună) va fi dictată de ritmul de refacere al volumului eritrocitar total (control lunar al hematocritului).

La vîrstnici şi cardiaci (la care sîngerarea ar putea provoca dezechilibru volemic şi ramolisment cerebral ischemic), flebopuncţia va fi urmată de perfuzie cu volume echivalente de Dextran sau plasmă.

În iminenţa de tromboză sau preoperator, sîngerarea poate fi mai abundentă (excepţional 500-800 ml), cu reexpandare plasmatică echivalentă.

Eficienţă:

Pacienţii trataţi exclusiv prin flebopuncţii înregistrează supravieţuirea cea mai îndelungată (comparativ cu celelalte metode).

O parte dintre pacienţi, pe termen lung, prezintă o toleranţă scăzută la flebopuncţii, fie psihologic, fie datorită complicaţiilor (accentuarea trombocitozei, splenomegalie progresivă, apariţia osteomielofibrozei), impunînd terapie alternativă.

1.1.2. Terapia cu radiofosfor (P_{32})

Principiu:

Odată injectat, radiofosforul se concentrează în ţesutul hematopoietic, ficat şi splină, fiind încorporat de celulele care se divid activ, iradiindu-le letal pe unele dintre ele; granulocitele şi plachetele răspund imediat (răspuns complet după 3 săptămîni), dar răspunsul eritrocitelor (care au durata de viaţă de 90-120 de zile) poate fi apreciat corect abia după 3 luni.

Mod de administrare: 1 mCi/10kgc sau 2-3 mCi/m² în doză unică, repetabilă la 3 luni în caz de ineficienţă.

N.B. a) persoanele în vîrstă de peste 70 de ani şi cu rezerve hematologice reduse pot primi doar 2/3 din doză;

b) în caz de risc de hipervîscozitate, se pot efectua sîngerări abia după 3 săptămîni de la administrarea P_{32}.

Indicaţii:
- pacienţii la care chimioterapia (Hidroxiureea) este rău tolerată sau ineficientă;
- bolnavii vîrstnici (cu risc trombotic crescut), la tineri preferîndu-se terapii mai puţin leucemizante;
- cazurile necomplicate, care nu pot fi supravegheate sau care neglijează tratamentul regulat.

Eficienţă:
- remisiune în 75-90% din cazuri, cu o durată medie de 22 de luni;
- supravieţuire medie de cca 10 ani.

Dezavantaj: risc leucemogen = 15-20% (apare după 2-8 ani de tratament).

Avantaje:
- manevrabilitate comodă;
- toleranţă bună;
- nu necesită supraveghere strictă;
- metoda este repetabilă: în caz de recrudescenţă a bolii după remisiune, se poate administra din nou în aceeaşi doză, dar procentul de remisiuni şi durata acestora scad progresiv, în special după cea de-a patra cură.

1.1.3. Chimioterapia

° HIDROXIUREE 15-20 mg/kgc/zi (1-2 g/zi), sub control periodic al hemogramei, este eficientă în 90-95% din cazuri (după 2-3 luni de tratament) pe toate seriile (predominant pe seria plachetară, deci este indicată preferenţial în cazurile cu trombocitoză); remisiunea poate fi de lungă durată, cu condiţia respectării tratamentului de întreţinere (7,5 mg/kgc/zi), eventual asociat cu flebopuncţii; efecte secundare: intoleranţă digestivă; riscul leucemogen este minor!

° PIPOBROMAN (agent alkilant, derivat de piperazină), în doza de atac de 1 mg/kgc/zi urmată de doza de întreţinere de 0,1-0,2 mg/kgc/zi, prezintă risc leucemogen crescut.

° BUSULFAN 4-6 mg/zi × 4-6 săptămîni (sub control hematologic săptămînal), cu stoparea administrării atunci cînd GA ≤ 4000/mm³ sau/şi Tr ≤ 120.000/mm³, induce remisiunea în cca 90% din cazuri (primele remisiuni avînd o durată mai lungă, de 2-4 ani); avantaj: nu nece-

nr. 152024

Scanned with OKEN Scanner

sită tratament de întreţinere; dezavantaje: risc leucemogen (10-30%) şi de aplazie medulară; reprezintă un drog de rezervă indicat în trombocitemiile extreme (> 2 mil/mm³), accidentele trombotice la vîrstnici şi în caz de imposibilitate a abordului vascular pentru sîngerări; precauţie: prevenirea accidentelor hiperuricemice folosind ALLOPURINOL + alcalinizarea urinii + aport hidric suficient (2500 ml/zi).

1.2. Strategia terapeutică

1.2.1. **Terapia de primă intenţie** – nu există un consens unanim, dar în general:

- ❒ *pacienţii tineri* (fără risc trombotic deosebit) beneficiază în special de sîngerări repetate;
- ❒ *pacienţii cu antecedente vasculare trombotice sau cu trombocitoză de la început* – chimioterapie (preferabil cu HIDROXIUREE sub control hematologic săptămînal în cursul curei de atac şi lunar în cursul curei de întreţinere);
- ❒ *pacienţii vîrstnici* (> 70 de ani), mai dificil de supravegheat şi cu risc trombotic, beneficiază de tratament cu fosfor radioactiv (control hematologic la 2 luni).

1.2.2. **Terapia alternativă** în caz de rezistenţă progresivă

- ❑ *pacienţii trataţi iniţial cu sîngerări* (atunci cînd necesită mai mult de 6 sîngerări/an) vor trece, în funcţie de vîrstă, la tratament citostatic sau cu P_{32};
- ❑ *pacienţii trataţi iniţial cu* P_{32} vor continua cu PIPOBROMAN (superior faţă de HIDROXIUREE în aceste cazuri);
- ❑ *pacienţii trataţi iniţial cu citostatice* vor continua cu P_{32} sau vor schimba citostaticul, asociindu-se ca adjuvant sîngerările.

1.3. Tratamentul adjuvant

- corecţia carenţei marţiale consecutivă sîngerărilor;
- combaterea pruritului: CIPROHEPTADINĂ, COLESTIRAMINĂ;
- combaterea consecinţelor hiperuricemiei: ALLOPURINOL 200-300 mg/zi;
- antiagregante plachetare în caz de tendinţă la tromboze: ACID ACETIL-SALICILIC, TICLOPIDINĂ, CLOPIDOGREL.

1.4 Mijloace terapeutice nou propuse

- ° INTERFERONUL ALFA-RECOMBINANT ar controla trombocitemia, leucocitoza şi splenomegalia, fără a avea efecte leucemogene;
- ° AHAGRELIDE ar fi eficient în formele trombocitemice, scăzînd numărul şi adezivitatea plachetelor, fără efecte mielodeprimante, leucemogene sau mutagene.

2. TRATAMENTUL FAZEI DE EPUIZARE

2.1. Tratamentul citostatic va fi administrat în doze mai mici, mai prudent, dat fiind riscul aplaziant crescut.

2.2. Corecţia anemiei se face prin:

- tratament substitutiv (cu hematii spălate);
- corticoterapie (în caz de mecanism hemolitic);
- androgeni (stimularea producţiei de eritrocite);
- splenectomie (în caz de infarcte splenice repetate şi hemoliză).

3. TRATAMENTUL FAZEI BLASTICE

Coincide cu tratamentul leucemiei mieloblastice, respectiv al celei limfoblastice (în funcţie de tipul leucemizării).

Scanned with OKEN Scanner

58. HEMOFILIA

DEFINIŢIE: afecţiune hemoragică ereditară (propagare recesiv gonosomală, legată de cromosomul X, cu transmisie prin intermediul femeilor purtătoare, aparent sănătoase, dar manifestată la descendenţii de sex masculin) caracterizată clinic prin hemoragii importante la traumatisme minime şi biologic prin deficienţă de tromboplastinogeneză consecutivă fie unui defect de factor VIII (hemofilia A), fie de factor IX (hemofilia B).

INCIDENŢĂ: rară – 1 caz la 10.000 de naşteri de sex masculin pentru hemofilia A şi 1 caz la 100.000 de naşteri de sex masculin pentru hemofilia B.

RAPEL PATOGENIC

Globulina antihemofilică A (factorul VIII) este o proteină sintetizată la nivel hepatic şi care circulă sub formă de complex, împreună cu factorul von Willebrand care are rol de proteină transportoare (*carrier*). Factorul VIII este labil, durata de viaţă fiind de 8-12h; inactivarea este realizată de către proteina C (activată de trombină) în prezenţa proteinei S. Intervine în coagulare atunci cînd este activat de trombină, jucînd rol de cofactor accelerator al procesului de activare a factorului X de către factorul XIa în prezenţa Ca^{2+} şi a fosfolipidelor.

Factorul IX este o proteină mai stabilă (durata de viaţă ≥ 24h) sintetizată de asemenea în ficat, dependent de vitamina K. Intervine în cascada coagulării fiind activat de către factorul VIIa în complex cu factorul tisular sau de către factorul XIa. La rîndul său, împreună cu factorul VIII, va activa factorul X.

Genele codante pentru sinteza ambilor factori antihemofilici sunt plasate pe braţul lung al cromosomului X şi sunt dependente de activitatea unei perechi de gene reglatoare plasate pe o pereche de cromosomi somatici.

Există 2 situaţii:

(1) defect cantitativ de sinteză (simptomatologia este în funcţie de importanţa deficitului):

(2) defect calitativ de sinteză (structură anormală, inactivă, gravitatea fiind dependentă de severitatea mutaţiei).

Locul genei GAH-formatoare fiind pe cromosomul X, bărbatul, posedînd un singur cromosom X, face boala şi transmite tara doar descendentelor femei; femeia, posedînd doi cromosomi X (unul singur afectat) nu face boala (alela de la cromosomul sănătos fiind dominantă), dar poate transmite descendenţilor atît boala (la 50% dintre băieţi), cît şi tara (la 50% dintre fete).

Deci, dacă tatăl este hemofilic, toţi băieţii sunt sănătoşi şi toate fetele sunt purtătoare; dacă mama este purtătoare, doar 50% dintre băieţi fac boala şi doar 50% dintre fete sunt purtătoare.

N.B. Există şi alte situaţii:

a) "de novo" (mutaţii spontane intrauterine), 1/3 din cazuri după unii autori;

b) la femei:
   - homozigote (prin inactivarea precoce a ambilor cromosomi X din cauza unui defect de embriogeneză)
   - anomalii cromosomiale de tip sindrom Turner 45,X

c) hemofilii dobîndite (rar) prin apariţia de Ac anti-factor X.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

- AHC hemoragice la bărbaţii în linie maternă (absente în 25% din cazuri, fiind vorba de mutaţii);
- tendinţa la hemoragii apare, de obicei, nu chiar la naştere (cînd fătul are GAH de la mamă), ci în primele luni (de exemplu la circumcizie, cînd este fatală, în absenţa posibilităţilor de tratament adecvat, ducînd la exsanguinare) sau, mai ales, atunci cînd copilul părăseşte braţele mamei şi cade, făcînd hematoame voluminoase, precum şi la căderea dinţilor de lapte.

Scanned with OKEN Scanner

Caracterul hemoragiilor:
- provocate de cauze minime;
- exagerate în raport cu cauza;
- fără tendință la oprire spontană;
- cu tendință de a reîncepe la căderea cheagului.

Hemoragiile externe sunt supărătoare, dar nu periculoase (gingivoragii, epistaxis), cu excepția plăgilor tăiate, care pot avea caracter dramatic, necesitînd tratament local și substitutiv.

Hemoragiile interne sau exteriorizate sunt de obicei grave:
- ♦ hemoragii interne exteriorizate:
  - ◊ hematemeză-melenă
  - ◊ hemoptizii
  - ◊ hematurie
- ♦ hemoragii interne:
  - ◊ subcutanate: echimoze, hematoame
  - ◊ intramusculare: hematoame (deosebit de grav este hematomul de psoas, declanșat în special la manevra de împingere a unor obiecte grele)
  - ◊ intraviscerale: retrofaringiene, laringiene, în peretele intestinal, în mezenter, intracraniene, retroorbitare
  - ◊ subperiostale (cu apariția de pseudotumori epifizare)
  - ◊ intracavitare: hemoperitoneu, hemopericard, hemotorax, hemartroze.

N.B. Hemartrozele reprezintă accidentul cel mai frecvent (70% din cazuri), survenind de multe ori la traume minore sau aparent spontan; prin repetare, duc la artropatie hemofilică: atitudini vicioase, limitarea mișcărilor, ankiloză.

1.2. Confirmarea diagnosticului

1.2.1. Teste de orientare

- o **timpul Howell** (= testul coagulabilității globale intrinseci) foarte alungit (ore); corecția după incubarea cu plasmă normală indică deficit de factori ai coagulării și nu prezența de anticoagulant circulant;
- o **consumul de protrombină** redus;

N.B. Sunt normale celelalte teste de hemostază primară:
- numărul de trombocite;
- timpul de sîngerare (calitatea trombocitelor);
- timpul de protombină (indicele Quick).

1.2.2. Stabilirea tipului de hemofilie

- o **testul de generare a tromboplastinei** (Biggs-Douglas) diferențiază:
  - ❑ *hemofilia A* (deficit de factor VIII) are testul plasmatic perturbat;
  - ❑ *hemofilia B* (deficit de factor IX) are testul seric perturbat.

1.2.3. Teste de certitudine

- o **măsurarea concentrației plasmatice a factorului VIII** permite și aprecierea severității:

Gravitate	Conc. factor VIII	Incidență
severă	< 1%	45%
medie	1-5%	35%
ușoară	5-30%	20%

2. DIAGNOSTICUL DE SEVERITATE

2.1. Forma severă (descrisă)

2.2. Forma medie/ușoară

- AHC adesea absente (este necesară o anamneză amănunțită);
- diagnosticare tardivă (de obicei după vîrsta de 10 ani);
- hemartroze rare, niciodată spontane, rareori determină artropatie;
- tabloul clinic este dominat de hemoragiile post-extracție dentară, postoperatorii tardive sau ale țesuturilor moi.

3. DIAGNOSTICUL ETIOPATOGENIC

3.1. Hemofilia dobîndită (prin auto-Ac anti-VIII-C)

Context:
- postpartum, postclimax;
- LES;
- sindroame limfoproliferative cronice;
- post-infecțios (la copii).

4. DIAGNOSTICUL COMPLICAȚIILOR

4.1. Asfixia (prin hematom retrofaringian sau al planșeului bucal) impune traheotomie.

4.2. Cecitatea (prin hematom retroorbitar).

4.3. Artropatia hemofilică cronică (prin hemartroze recidivante ale articulațiilor mobile (genunchi, glezne, coate), foarte dureroase, cu aspect inflamator acut (implicînd probleme de diagnostic diferențial cu artritele acute); recidiva la nivelul aceleiași articulații determină distrucția progresivă a cartilajelor și suprafețelor articulare, deformare locală, atrofii musculare și impotență funcțională prin blocajul articulației în poziție vicioasă.

4.4. Sindrom pseudotumoral prin hematom ignorat, ulterior fibrozat și uneori chiar calcificat – ex.: hematomul retroperitoneal (care determină neuropatie femurală prin compresiune), sindromul de tunel carpian.

4.5. Accidente vasculare cerebrale sau cerebro-meningee (cu risc vital).

5. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

5.1. Alte sindroame hemoragice

5.1.1. **Deficiențele plachetare** au TS alungit:
- numărătoarea Tr depistează trombocitopeniile;
- retracția cheagului alterat depistează trombocitopatiile;

5.1.2. **Deficiențele vasculare** au testul garoului pozitiv.

5.1.3. **Parahemofiliile** (hipoprotrombinemiile) au indicele Quick alterat.

5.1.4. **Alterările sistemului fibrinolitic** sunt depistate prin dozarea fibrinogenemiei și prin testele de fibrinoliză.

Scanned with OKEN Scanner

5.1.5. Boala von Willebrandt este cel mai frecvent sindrom hemoragipar ereditar (1‰), având transmitere autosomal dominantă (anomalie plasată pe Crs 12); există şi cazuri dobîndite (posttransfuzional – prin auto-Ac – sau în tumori limfoide care absorb factorul von Willebrandt pe suprafaţa lor).

Particularităţi clinice:
- afectează ambele sexe;
- se manifestă prin sîngerări spontane în special la nivelul mucoaselor şi tegumentelor;
- sîngerările perioperatorii atrag atenţia (la femei: hemoragiile peripartum);
- nu produc hemartroze;
- sîngerările pot fi grave la subiecţii homozigoţi.

Confirmarea paraclinică:
- TC alungit;
- TS alungit (diferenţiază sindromul faţă de hemofilii);
- TP normal;
- dozarea factorului von Willebrandt în plasmă conferă certitudinea diagnostică.

5.2. Hematoamele în expansiune (în funcţie de sediu):

5.2.1. Apendicita acută (cu hematomul de psoas)

5.2.2. Abdomenul acut (cu hematomul retroperitoneal acut)

5.2.3. Tumorile abdominale, în special sarcoamele (cu hematomul retroperitoneal vechi, organizat)

5.2.4. Peritonita acută (cu hematomul muşchilor drepţi abdominali)

PROFILAXIE

1. PROFILAXIA PRIMARĂ

Se realizează prin *SFAT GENETIC*, riscul recurenţei fiind de 25% din totalul copiilor (50% din totalul băieţilor).

1.1. Depistarea stării de purtător se poate face prin determinarea la femeile din familiile hemofilicilor a:
- raportului factor VIII/factor von Willebrandt
- lungimii fragmentelor de restricţie legate de gena factorului VIII (*RFLPs = restriction fragment length polymorphisms*) identică cu a cazului probant.

1.2. Diagnosticul prenatal al hemofiliei se face la gravidele care prezintă stare de purtător, realizîndu-se în centre specializate:
- studiu genetic familial înainte de sarcină;
- determinarea sexului fetal pe celulele recoltate prin amniocenteză în săptămîna a 17-a de sarcină;
- în caz de sex masculin şi anchetă familială pozitivă se va doza factorul antihemofilic în sîngele fetal;
- obţinerea de celule fetale prin biopsia vilozităţilor coriale (săpt. 11-12) sau amniocenteză (săpt. 14-16).

Se determină în produsul recoltat RFLP legat de genă sau anomalii de structură a genei factorului VIII (prin analiză moleculară).

2. PROFILAXIA SECUNDARĂ constă în:
- evitarea traumatismelor (supravegherea atentă a copiilor mici, orientare profesională adecvată etc.);
- evitarea medicamentelor care interferează hemostaza (aspirină etc.);
- interzicerea absolută a puncţiilor toracice, abdominale etc., precum şi a injecţiilor i.m.; injecţiile s.c. vor fi practicate pe faţa externă a braţului stîng, folosind ace cu bizou scurt, şi vor fi urmate de compresiune manuală timp de 10' şi pansamente compresive timp de 24h (inclusiv vaccinurile vor fi administrate subcutanat!); puncţiile venoase vor fi urmate de compresiune locală (mn. 10') şi pansament compresiv (48h);
- vaccinare obligatorie contra virusurilor hepatitice (din cauza riscului crescut pe care îl implică transfuziile);
- luare în evidenţă şi supraveghere obligatorie a bolnavilor hemofilici de către serviciile specializate care le vor face educaţia sanitară specifică şi îi vor dota cu carte speciale de identitate (atestînd diagnosticul şi indicînd măsurile de prim-ajutor în caz de accident hemoragic); aceste carte vor fi purtate de pacienţi în permanenţă.

3. TRATAMENTUL PREVENTIV

În caz de proceduri sîngerînde indispensabile se vor lua măsuri preventive adecvate situaţiei:

În cazul intervenţiilor stomatologice minime:
- aplicare locală de fibrină-gel
- băi de gură cu inhibitori ai fibrinei;

În cazul intervenţiilor de mică chirurgie şi a celor stomatologice majore (inclusiv extracţiile):
- hemostază chirurgicală (sutura plăgii)
- DESMOPRESINĂ (analog structural al lisin-vasopresinei care stimulează celulele endoteliale crescînd concentraţia de factor von Willebrandt şi de factor VIII-C) 0,4 g/kgc în perfuzie i.v. cu 60' înaintea intervenţiei (*atenţie!* este eficient doar în cazurile uşoare de hemofilie, cu concentraţie spontană de factor VIII = 5-10%; testarea eficienţei se face în prealabil, concentraţia de factor VIII pe care o provoacă trebuind să atingă mn. 40%)
- FACTOR VIII 20 UI/kgc/zi × 3 zile;

În cazul endoscopiilor şi puncţiei biopsie hepatice:
- FACTOR VIII 20 UI/kgc/12h × 2 zile înainte de procedură;

În cazul sinoviortezelor:
- FACTOR VIII 40 UI/kgc înainte de procedură apoi 20 UI/kgc la 24h şi la 48h, precum şi la ablaţia atelei;

În cazul intervenţiilor chirurgicale:
- FACTOR VIII în perfuzie i.v. cu debit de 1-3 UI/kgc/h

Scanned with OKEN Scanner

5.1.5. Boala von Willebrandt este cel mai frecvent sindrom hemoragipar ereditar (1‰), avînd transmitere autosomal dominantă (anomalie plasată pe Crs 12); există şi cazuri dobîndite (posttransfuzional – prin auto-Ac – sau în tumori limfoide care absorb factorul von Willebrandt pe suprafaţa lor).

Particularităţi clinice:
- afectează ambele sexe;
- se manifestă prin sîngerări spontane în special la nivelul mucoaselor şi tegumentelor;
- sîngerările perioperatorii atrag atenţia (la femei: hemoragiile peripartum);
- nu produc hemartroze;
- sîngerările pot fi grave la subiecţii homozigoţi.

Confirmarea paraclinică:
- TC alungit;
- TS alungit (diferenţiază sindromul faţă de hemofilii);
- TP normal;
- dozarea factorului von Willebrandt în plasmă conferă certitudinea diagnostică.

5.2. Hematoamele în expansiune (în funcţie de sediu):

5.2.1. Apendicita acută (cu hematomul de psoas)

5.2.2. Abdomenul acut (cu hematomul retroperitoneal acut)

5.2.3. Tumorile abdominale, în special sarcoamele (cu hematomul retroperitoneal vechi, organizat)

5.2.4. Peritonita acută (cu hematomul muşchilor drepţi abdominali)

PROFILAXIE

1. PROFILAXIA PRIMARĂ

Se realizează prin *SFAT GENETIC*, riscul recurenţei fiind de 25% din totalul copiilor (50% din totalul băieţilor).

1.1. Depistarea stării de purtător se poate face prin determinarea la femeile din familiile hemofilicilor a:
- raportului factor VIII/factor von Willebrandt
- lungimii fragmentelor de restricţie legate de gena factorului VIII (*RFLPs = restriction fragment length polymorphisms*) identică cu a cazului probant.

1.2. Diagnosticul prenatal al hemofiliei se face la gravidele care prezintă stare de purtător, realizîndu-se în centre specializate:
- studiu genetic familial înainte de sarcină;
- determinarea sexului fetal pe celulele recoltate prin amniocenteză în săptămîna a 17-a de sarcină;
- în caz de sex masculin şi anchetă familială pozitivă se va doza factorul antihemofilic în sîngele fetal;
- obţinerea de celule fetale prin biopsia vilozităţilor coriale (săpt. 11-12) sau amniocenteză (săpt. 14-16).

Se determină în produsul recoltat RFLP legat de genă sau anomalii de structură a genei factorului VIII (prin analiză moleculară).

2. PROFILAXIA SECUNDARĂ constă în:
- evitarea traumatismelor (supravegherea atentă a copiilor mici, orientare profesională adecvată etc.);
- evitarea medicamentelor care interferează hemostaza (aspirină etc.);
- interzicerea absolută a puncţiilor toracice, abdominale etc., precum şi a injecţiilor i.m.; injecţiile s.c. vor fi practicate pe faţa externă a braţului stîng, folosind ace cu bizou scurt, şi vor fi urmate de compresiune manuală timp de 10' şi pansamente compresive timp de 24h (inclusiv vaccinurile vor fi administrate subcutanat!); puncţiile venoase vor fi urmate de compresiune locală (mn. 10') şi pansament compresiv (48h);
- vaccinare obligatorie contra virusurilor hepatitice (din cauza riscului crescut pe care îl implică transfuziile);
- luare în evidenţă şi supraveghere obligatorie a bolnavilor hemofilici de către serviciile specializate care le vor face educaţia sanitară specifică şi îi vor dota cu carte speciale de identitate (atestînd diagnosticul şi indicînd măsurile de prim-ajutor în caz de accident hemoragic); aceste carte vor fi purtate de pacienţi în permanenţă.

3. TRATAMENTUL PREVENTIV

În caz de proceduri sîngerînde indispensabile se vor lua măsuri preventive adecvate situaţiei:

○ în cazul intervenţiilor stomatologice minime:
- aplicare locală de fibrină-gel
- băi de gură cu inhibitori ai fibrinei;

○ în cazul intervenţiilor de mică chirurgie şi a celor stomatologice majore (inclusiv extracţiile):
- hemostază chirurgicală (sutura plăgii)
- DESMOPRESINĂ (analog structural al lisin-vasopresinei care stimulează celulele endoteliale crescînd concentraţia de factor von Willebrandt şi de factor VIII-C) 0,4 g/kgc în perfuzie i.v. cu 60' înaintea intervenţiei (*atenţie!* este eficient doar în cazurile uşoare de hemofilie, cu concentraţie spontană de factor VIII = 5-10%; testarea eficienţei se face în prealabil, concentraţia de factor VIII pe care o provoacă trebuind să atingă mn. 40%)
- FACTOR VIII 20 UI/kgc/zi × 3 zile;

○ în cazul endoscopiilor şi puncţiei biopsie hepatice:
- FACTOR VIII 20 UI/kgc/12h × 2 zile înainte de procedură;

○ în cazul sinoviortezelor:
- FACTOR VIII 40 UI/kgc înainte de procedură apoi 20 UI/kgc la 24h şi la 48h, precum şi la ablaţia atelei;

○ în cazul intervenţiilor chirurgicale:
- FACTOR VIII în perfuzie i.v. cu debit de 1-3 UI/kgc/h

Scanned with OKEN Scanner

până la creşterea concentraţiei de factor VIII la 60% în momentul începerii operaţiei, apoi 30-40 UI/kgc/zi până la cicatrizare şi dispariţia riscului hemoragic (cca 10 zile în chirurgia generală şi 20 de zile în chirurgia ortopedică).

N.B. În lipsa FACTORULUI VIII, administrarea de plasmă proaspătă (teoretic eficientă) ar impune cantităţi mari (cu supraîncărcare volemică), de aceea se recurge la:

° CRIOPRECIPITAT pre- şi post-operator (acelaşi număr de zile) în doze care să ridice concentraţia plamatică a factorului VIII peste 50%;

° ACID ε-AMINOCAPROIC (EAC) 5 g/6h i.v. × 3-4 zile post-operator (stabilizează cheagul, inhibînd fibrinoliza).

TRATAMENT

Terapia trebuie aplicată cît mai prompt (optim în primele 12h, după 48h sechelele fiind certe):

1. ARSENALUL SUBSTITUTIV

1.1. Preparatele integrale

- SÎNGE PROASPĂT INTEGRAL – se recomandă în special în cazul hemoragiilor mucoase cu anemie severă consecutivă;
- PLASMĂ INTEGRALĂ PROASPĂTĂ – va fi preparată şi administrată în primele 2h de la recoltare, durata de semiviaţă a GAH fiind de cca 12h;
- PLASMĂ INTEGRALĂ CONGELATĂ;
- PLASMĂ ANTIHEMOFILICĂ LIOFILIZATĂ.

Toate aceste preparate prezintă dezavantajul unui aport volemic excesiv, cu risc de supraîncărcare (în special în cazul sîngelui integral).

Aprecierea conţinutului în GAH:

1 unitate de factor antihemofilic (VIII sau IX) = cantitatea de factor prezent în 1 ml de plasmă proaspătă, recoltată de la un donator normal, cu concentraţie GAH = 100%.

Deci 1 flacon de crioprecipitat de 100 ml = 600 ml plasmă proaspătă = 600 U GAH.

Necesarul în unităţi de factor antihemofilic care urmează a fi administrat în următoarele 24h =

$$G \times C \times 44$$

unde:

G = greutatea corporală (kg) şi
C = concentraţia (%) de factor antihemofilic dorită.

Exemplu: pentru un adult de 70 kg la care se doreşte creşterea concentraţiei GAH de la 0 la 1 U/ml (adică la 100%), necesarul = 70 × 1 × 44 = 3080 UI GAH (3080 ml de plasmă); dacă se doreşte creşterea la doar 50% (0,5 UI GAH/ml), necesarul = 70 × 0,5 × 44 = 1540 UI GAH (1540 ml de plasmă).

1.2. Preparatele bogate în factor VIII

au avantajul concentrării unei cantităţi mai mari de GAH într-un volum inferior:

- CRIOPRECIPITATUL LIOFILIZAT DE GAH – pulberea uscată dintr-un flacon se resuspendă în 100 ml apă distilată înainte de perfuzare – 100 ml de crioprecipitat resuspendat este echivalent cu 600 ml de plasmă proaspătă (1 ml = 6 UI GAH);
- CONCENTRATELE DE GAH CU ÎNALTĂ PURITATE se obţin prin:
  - cromatografie cu schimbări de ioni şi inactivare virală (100-200 UI/mg de proteină)
  - imunopurificare (2000-3000 UI/mg)
  - recombinare genică (3000 UI/ml).

2. STRATEGIA TERAPEUTICĂ

Tratamentul substitutiv se instituie cît mai precoce, urmărindu-se creşterea concentraţiei de GAH la mn. 30%.

Situaţia este considerată a fi cu atît mai gravă cu cît manifestările hemoragice sunt mai severe, nivelul existent al GAH este mai mic, iar nivelul dorit este mai mare.

Doza necesară depinde de:

◊ greutatea corporală a bolnavului;
◊ concentraţia plasmatică existentă de GAH;
◊ sediul şi importanţa hemoragiei;
◊ concentraţia preparatului utilizat.

Concentraţia de GAH dorită depinde de sediul hemoragiei:

☆ articulaţii şi ţesuturi moi → 10-20% (de obicei o unică administrare);
☆ extracţii dentare → 30%;
☆ hematoame şi hemartroze la articulaţii majore → 50%;
☆ retrofaringean → 50-100% × 5-7 zile;
☆ digestiv → 25-50% pînă la normalizarea scaunului;
☆ hematurie → 50-100% pînă la normalizarea sedimentului (atenţie: EAC este contraindicat, existînd risc de uropatie obstructivă prin cheag!);
☆ retroperitoneal → 100% × 7 zile;
☆ nivelul de 100% este necesar în:
  - hemoragiile cu risc vital imediat
  - hemoragiile cerebrale
  - înaintea intervenţiilor chirurgicale majore.

Complicaţii posibile:

◊ infecţioase: hepatită B sau C, HIV;
◊ imunoalergice: apariţia de anticorpi inhibitori ai factorului VIII (cca 10% din cazuri!) la politransfuzaţi.

Conduita în cazul apariţiei de alloanticorpi anti-GAH

I) Îndepărtarea anticorpilor sau scăderea efectului acestora prin:

1. plasmafereză şi imunoabsorbţie pe proteina A (extract din stafilococ)
2. CICLOFOSFAMIDĂ 12-15 mg/kgc/zi × 2 zile, apoi 2-3

Scanned with OKEN Scanner

mg/kgc/zi
3. IMUNOGLOBINĂ 1 g/kgc/zi × 2 zile
4. administrare de FACTOR VIII 40-80 UI/kgc × 2/zi până la doza totală de 45.000-90.000 UI poate fi utilă în cazurile cu titruri moderate de Ac (se produce o neutralizare a acestora, iar excesul de factor VIII va avea eficiență temporară), în cele cu titruri mari metoda rămînînd ineficientă.

II) Administrarea de produse substitutive speciale în caz de hemoragie:

° FACTOR VIII PORCIN (la hemofilicii cu concentrație redusă de Ac) 5000 UI i.v. în bolus, apoi perfuzie continuă cu 200-1000 UI/h (și acesta poate induce apariția de Ac specifici!);

° FACTOR VIII UMAN RECOMBINANT 5000 UI i.v. în bolus (pentru neutralizarea Ac existenți), apoi perfuzie cu 6-15 UI/kgc/h pînă la o concentrație serică de mn. 40%;

° FRACȚIUNI COAGULANTE ACTIVATE (VIIa, Autoplex, Feiba) care ar activa coagularea în aval de factorii VIII și IX.

3. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

3.1. Corticoterapia

° PREDNISON 0,5-1,5 mg/kgc/zi × 8 zile (după care doza se reduce progresiv) în caz de hemartroză, pentru prevenirea ankilozei articulare, întrerupînd administrarea după reluarea activității articulației (în primele zile se poate asocia CLORZOXAZONĂ 250-500 mg × 3-4/zi); s-a mai recomandat și în caz de hematurie, deoarece ar acționa prin scăderea permeabilității capilare renale;

° HHC 100-300 mg/zi ar preveni formarea de Ac.

3.2. Agenții antifibrinolitici

° ACIDUL EPSILON-AMINO-CAPROIC (EAC) ar favoriza formarea de cheaguri mai puțin supuse fibrinolizei; se administrează în doză de 0,10-0,40 ml/kgc/zi, repartizată în 4 prize zilnice p.o. sau i.v. (Hemocaprol 1 f = 20 ml = 4 g sau Capramol 1 f = 20 ml = 5 g).

4. PARTICULARITĂȚILE TERAPEUTICE LEGATE DE SEDIUL HEMORAGIEI

4.1. Plăgile cutanate

- GELASPON în aplicare locală;
- hemostază chirurgicală;
- TROMBINĂ în pansamentul compresiv din vată și tifon.

4.2. Plăgile labio-gingivale

- tratament local;
- preparate substitutive conținînd GAH (20-40 UI/kgc/zi × 2 zile);
- antibioterapie.

4.3. Hemartrozele și artropatia

Inițial:

- repaus la pat în poziție funcțională timp de 4-5 zile (membrul superior cu antebrațul flectat pe brat la 90°; membrul inferior cu gamba în extensie față de coapsă), "în gutieră";
- pansament compresiv;
- pungă cu gheață
- perfuzie cu GAH 20-40 UI/kgc × 2-3/zi × 5 zile apoi 20 UI/kgc la 2-3 zile timp de 30 de zile;
- antalgice la nevoie;
- corticoterapie (vezi mai sus).

N.B. Puncția articulară se practică doar excepțional, în caz de hemartroze voluminoase și numai ***după*** aducerea concentrației GAH la valori de mn. 50%.

Ulterior (după cîteva zile):

- masaje + mobilizare prudentă.

În caz de sechele (artropatie):

- sinoviorteză prin injectare intraarticulară de Osmiu sau radioizotopi;
- reeducare funcțională + fizioterapie;
- chirurgie ortopedică (după creșterea prealabilă a concentrației GAH la 60%): sinoviectomie, artrodeză.

4.4. Hematuria

- repaus la pat + cură de diureză;
- tratament substitutiv cu GAH 20-40 UI/kgc × 2/zi pînă la dispariția hematuriei;
- antifibrinolitice: ACID TRANEXAMIC (Exacyl) 500-1000 mg/6h i.v. lent;
- antiseptice urinare;
- corticoterapie la nevoie.

4.5. Hemoragiile digestive

- repaus la pat + dietă (în caz de HDS);
- tratament substitutiv cu GAH 20-40 UI/kgc × 2/zi pînă la hemostază;
- ACID TRANEXAMIC;
- antibioterapie p.o.

5. PARTICULARITĂȚILE TERAPEUTICE ÎN HEMOFILIA B

Obiectivele și principiile terapeutice sunt similare, ca și calculul dozelor.

Arsenalul terapeutic diferă, factorul IX fiind prezent în ser, stabil și absorbabil pe sulfatul de bariu.

° PLASMA PROASPĂTĂ și PLASMA CONGELATĂ sunt eficiente ca și în hemofilia A, dar, în plus:

° PLASMA USCATĂ LIOFILIZATĂ și SÎNGELE CONSERVAT sunt de asemenea eficiente.

N.B. Administrarea tuturor acestor produse se poate face mai spațiat (la 12-24h), durata de semiviață a factorului IX permițînd acest lucru.

° COMPLEXUL PROTROMBINIC CONCENTRAT (PPSB = protrombină + proconvertină+ factor antihemofilic B + factor Stuart-Prower = factorii II + VII + X + IX) este preferabil deoarece conține, la volum egal, de 20 de ori

Scanned with OKEN Scanner

mai mult factor IX decît plasma, dar poate predispune la complicaţii (în afară de infecţiile virale, în mod specific: trombembolism şi coagulare intravasculară):

- CONCENTRATELE DE FACTOR IX DE ÎNALTĂ PURITATE sunt preferabile în special atunci cînd sunt necesare concentraţii mari de factor IX în plasmă precum şi în cazul necesităţii unui tratament prelungit.

În cazurile cu Ac anti-factor IX se recomandă FRACŢIUNI COAGULANTE ACTIVATE (*v. Strategia terapeutică*).

N.B. Creşterea la doar jumătate din concentraţia aşteptată a factorului IX după tratamentul substitutiv administrat poate fi cauzată de legarea acestuia de endoteliul vascular.

6. SUPRAVEGHEREA BIOLOGICĂ A BOLNAVILOR HEMOFILICI

Tratamentul substitutiv cu produse sanguine la bolnavii hemofilici antrenează un dublu risc: contaminare virală şi alloimunizare, impunînd o supraveghere de 6 luni care să cuprindă:

- bilanţul viral vizînd HIV şi virusul hepatitic C (presupunînd că bolnavul a fost deja vaccinat împotriva virusurilor A şi B);
- cercetarea prezenţei de allo-Ac trebuie făcută la mn. 3 luni de la perfuzia cu factor VIII.

Determinarea allo-Ac se face:

a) *in vitro* – amestecîndu-se, în părţi egale, plasma de la bolnav cu plasma-reactiv (normală, cu 100 UI de factor antihemofilic); se incubează 2h la bain-marie la 37°C, apoi se determină timpul de cefalină activat în unităţi Bethesda (1 U corespunde distrucţiei a 50% din puterea coagulantă);

b) *in vivo* (dacă testul in vitro este neconcludent) – se perfuzează 25 UI/kgc, apoi se măsoară concentraţia la 1, 2, 6 şi 12h (concentraţia normală este de 50% la 1h şi 25% la 2h).

La o concentraţie sub 10 U Bethesda imunizarea este considerată moderată şi puternică la peste 10 U. Ac scad în timp, dar la fiecare nouă administrare apare un răspuns anamnestic.

7. CONDUITA ÎN CAZUL DESCOPERIRII UNUI NOU CAZ

Se impune o anchetă familială pentru depistarea tuturor cazurilor şi femeilor purtătoare ale anomaliei genetice în vederea sfatului genetic şi a diagnosticului antenatal în caz de sarcină dorită.

În cazul femeilor din familiile cu pacienţi hemofilici, se disting două situaţii:

- *purtătoare certe* – fetele unui hemofilic, mamele a cel puţin doi copii cu hemofilie, mamele unui hemofilic provenind dintr-o familie cu antecedente de hemofilie;
- *posibile purtătoare* – surorile unui hemofilic, fiicele unor purtătoare (cu o probabilitate de 50%), verişoarele (cu o probabilitate de 12,5%), mamele pacienţilor hemofilici fără antecedente (probabilitate de 100% minus şansa unei mutaţii de novo).

Pentru depistare se utilizează tehnici de biologie moleculară.

8. PROGRESE RECENTE

1) utilizarea DESMOPRESINEI (analog sintetic al vasopresinei, dar lipsit de efectele vasopresoare ale acesteia), care determină creşterea nivelului GAH şi al factorului von Willebrandt, este eficientă în profilaxia/tratamentul sîngerărilor la persoanele cu scădere moderată a GAH;

2) încălzirea controlată a concentratelor de factor VIII liofilizat inactivează virusul HIV fără a distruge factorul VIII;

3) separarea de factor VIII pur prin eluţie şi absorbţie cu ajutorul Ac monoclonali;

4) sinteza factorului antihemofilic (prin inginerie genică) constituie un veritabil progres, deoarece exclude riscul transmiterii hepatitei epidemice şi a SIDA.

Scanned with OKEN Scanner

59. COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

DEFINIŢIE: coagularea intravasculară diseminată (CID) este un sindrom realizat prin activarea exagerată şi accelerată a reacţiilor în cascadă care au loc în coagularea fiziologică, avînd drept consecinţe:

1. formarea de microtrombi la nivelul microcirculaţiei în întreg arborele vascular;
2. consumul exagerat de factori ai hemostazei, cu hipercoagulabilitate consecutivă (coagulopatie de consum);
3. activarea secundară a fibrinolizei, cu eliberarea produşilor de degradare a fibrinei (PDF) cu efect anticoagulant.

RAPEL PATOGENIC

Factorul cauzal determină fie leziuni endoteliale, fie deversare de material cu proprietăţi tromboplastinice, coagulante în circulaţie, iniţiind formarea excesivă de trombină prin depăşirea capacităţii sistemelor de contrareglare (proteina C, proteina S, antitrombina III). Procesul este favorizat de încetinirea microcirculaţiei într-un pat vascular dilatat şi alterat.

Activarea excesivă intravasculară a trombinei determină formare de fibrină sub formă de microtrombi la nivelul microcirculaţiei, proces în timpul căruia se consumă factorii I, II, V, VIII, XIII. Plachetele capturate în reţeaua de fibrină sunt expuse acţiunii trombinei (care determină agregarea acestora, cu trombocitopenie consecutivă), iar cele rămase în circulaţie, supuse hipertrombinemiei, suferă o degranulare excesivă, ceea ce le scade capacitatea funcţională.

Depozitarea intravasculară de fibrină declanşează activarea plasminogenului în plasmină, cu fibrinoliză consecutivă. Plasmina degradează în plus şi fibrinogenul circulant, precum şi factorii V, VIII, IX şi XI, ceea ce accentuează deficitul de factori ai coagulării. De asemenea, plasmina circulantă poate activa factorii complementului (C-1 şi C-3, eventual C-8 şi C-9), cu liză eritocitară şi trombocitară. Liza eritrocitară eliberează ADP din celule şi fosfolipide membranare, constituind material procoagulant. Fenomenul este valabil şi în privinţa trombocitelor, antrenînd trombocitopenie.

Produşii de degradare ai fibrinei inhibă polimerizarea fibrinei şi interacţiunile interplachetare.

Consecinţe generale:

- ❑ *stare de hipocoagulabilitate* prin consum de factori ai hemostazei, cu hemoragii consecutive *sau*
- ❑ *stare de hipercoagulabilitate* prin exces de activare a factorilor procoagulanţi şi deficit al factorilor de contrareglare;
- ❑ *hTA* pînă la şoc prin activarea sistemului kininic care, pe lîngă activarea căii intrinseci a coagulării, poate induce hiperpermeabilizare vasculară.

N.B. În general, formele acute (sau fulminante) sunt dominate de manifestări hemoragice, iar formele cronice de manifestări trombotice recurente.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Circumstanţele diagnosticării – existenţa unui proces patologic posibil iniţiator al CID:

- şoc (post-traumatic, hemoragic, cardiogen, anafilactic, toxico-septic);
- intervenţii chirurgicale prelungite (mai ales pe plămîn, uter, pancreas, prostată);
- neoplasme (plămîn, prostată, pancreas, stomac);
- complicaţii ale sarcinii (dezlipire de placentă, embolie cu lichid amniotic, retenţie de făt mort);
- leucemii acute (promielocitară, mielomonocitară);
- vasculite imun-alergice sau septice;
- hemoliză intravasculară acută (transfuzii cu sînge incompatibil, hemoglobinemie severă în: malarie, înec, ingestie de acizi puternici);
- infecţii virale acute;
- embolie pulmonară masivă;

Scanned with OKEN Scanner

- anevrism disecant;
- arsuri, şoc caloric;
- anoxie acută;
- circulaţie extracorporeală;
- rejet de transplant de organ;
- muşcătura unor şerpi veninoşi;
- sdr. Kassabach-Merritt (hemangiom gigant).

1.2. Prezumţia clinică

- simptome ale bolii iniţiatoare;
- sindrom obstructiv al microcirculaţiei (arteriolare, capilare, venulare):
  - insuficienţă renală acută
  - insuficienţă cardiacă
  - insuficienţă respiratorie acută
  - insuficienţă hepatică
  - insuficienţă suprarenală acută
  - pancreatită acută
  - acrocianoză ("nas negru");
- tromboze arteriale sau venoase, cu manifestări la membrele inferioare, sistem nervos sau în alte teritorii;
- sdr. hemoragic manifestat prin sîngerări profuze (proporţionale cu severitatea CID) şi cu localizări diverse:
  - cutanate: purpură, peteşii, bule hemoragice, hematoame, necroze hemoragice
  - tract digestiv: ulceraţii acute ale stomacului (HDS) şi intestinului
  - tract genito-urinar: hematurie, menoragii
  - tract respirator: epistaxis, gingivoragii, hemoptizii
  - hematoame subcutanate mari
  - sîngerări accentuate la nivelul plăgilor şi al locurilor de puncţie venoasă şi arterială.

1.3. Confirmarea paraclinică

Datorită tabloului fiziopatologic complex, datele paraclinice sunt foarte variabile şi complexe, puţine fiind edificatoare pentru diagnostic:

Sîngele periferic:

- anemie cu schizocite şi fragmente eritrocitare – prin hemoragie şi/sau hemoliză (anemie hemolitică microangiopatică) – şi reticulocitoză;
- trombocitopenie (< 100.000/mm^3);
- prezenţa de macro- şi megalotrombocite (trombocite tinere datorită turn-over-ului crescut) pe frotiu.

Măduva osoasă: megacariocite plachetogene în număr crescut.

Biologic:

- semne de hemoliză intravasculară:
  - creşterea hemoglobinemiei
  - scăderea haptoglobinei
  - creşterea bilirubinemiei indirecte
  - creşterea hemosiderinemiei;
- modificarea testelor de hemostază:
  - timp de sîngerare prelungit (chiar la număr normal de trombocite), prin apariţia PDF
  - timp Quick şi timp de tromboplastină parţial activat (PTT) crescuţi, prin depleţia factorilor II, V şi VIII
  - timp de trombină (TTr) prelungit, prin scăderea fibrinogenului sau prezenţa PDF (care interferează fibrinogeneza)
  - fibrinogen scăzut sub 1,6 g/l (*atenţie:* o valoare normală a fibrinogenului nu exclude CID, deoarece se poate pleca de la o sinteză crescută datorată procesului patologic de bază!);
- evidenţierea PDF (mult crescuţi în ser şi urină):
  - teste imunologice (floculare, imunodifuzie, imunelectroforeză, testul inhibiţiei aglutinării eritrocitelor cu latex)
  - teste de paracoagulare (+) de evidenţiere a monomerilor de fibrină prin etanol şi sulfat de protamină;
- scăderea AT-III (prin complexare cu trombina) – test util pentru diagnostic şi monitorizarea terapiei;
- dozarea dimerilor (neoantigen format prin digestia de către plasmină a fragmentelor de fibrină solidarizate de factorul XIIIa) = test specific pentru fibrină;
- dozarea fibrino-peptidului A.

N.B. Utilizat izolat, nici unul dintre aceste teste nu are valoare diagnostică, bateria de analize urmînd a fi interpretată în contextul clinic.

DIAGNOSTICUL POZITIV se bazează pe:
- ❖ existenţa unui context etiologic semnificativ;
- ❖ prezenţa unei diateze trombotice şi hemoragice;
- ❖ scăderea trombocitelor sub 100.000/mm^3;
- ❖ pozitivarea testelor de paracoagulare;
- ❖ creşterea PDF;
- ❖ creşterea D-dimerilor şi a fibrinopeptidului A;
- ❖ scăderea AT-III.

2. DIAGNOSTICUL FORMEI CLINICO-EVOLUTIVE

2.1. Forma acută

Apare în special în:
- stări septicemice;
- şoc de diverse cauze;
- complicaţii obstetricale;
- postchirurgical.

Evoluează (în ore) prin:
- sindrom hemoragic dominant;
- sindrom anemic datorat sindromului hemoragipar sau hemolizei intravasculare (renală, pulmonară, cerebrală);
- insuficienţe organice acute datorate microtrombozelor;
- modificări ale testelor biologice.

2.2. Forma subacută

Apare în special în:
- boli maligne;
- retenţie de făt mort;
- anevrism aortic trombozat.

Scanned with OKEN Scanner

Caracteristici:
- trombocitopenie;
- timp Quick crescut;
- PTT crescut;
- fibrinogenemie ≤ N;
- PDF crescuţi.

Durează zile/săptămîni, predominînd trombozele venoase sau arteriale, cu anomalii ale testelor de hemostază.

2.3. Forma cronică

Apare în:
- hemangioendoteliom;
- hemangiom gigant;
- tromboza venei porte sau a venei splenice;
- ciroze;
- poliglobulii.

Caracteristici:
- trombocitopenie;
- TQ, PTT, şi TTr normali sau uşor crescuţi;
- PDF prezenţi;
- fibrinogen normal sau crescut;
- factorii V şi VIII ai coagulării normali sau crescuţi.

Aspectul este generat de supraproducţia de factori în condiţiile unui consum crescut cronic.

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

3.1. Fibrinoliza primitivă acută

Se diferenţiază de fibrinoliza reactivă, secundară din CID prin:
- incidenţă rară;
- absenţa bolii de bază;
- număr normal de trombocite;
- teste de paracoagulare în general negative;
- PDF mult crescuţi;
- timpul de liză a euglobulinelor normal.

În rest, tabloul este asemănător:
- hipofibrinogenemie;
- timp Quick crescut
- timp de trombină crescut;
- aPTT (timpul de tromboplastină parţial activată) crescut.

3.2. Insuficienţa hepatică severă

Se aseamănă prin:
- sindromul hemoragic;
- timp Quick crescut;
- aPTT crescut;
- hipofibrinogenemie;
- trombocitopenie;

dar sunt normale:
- PDF;
- testele de paracoagulare;
- timpul de liză a euglobulinelor.

4. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

4.1. Insuficienţa renală acută (prin depozite de fibrină în capilarele glomerulare) este reversibilă dacă necroza se limitează doar la unii tubi şi ireversibilă dacă sunt distruşi glomerulii (necroză corticală).

4.2. Purpura trombocitopenică-trombotică (sdr. ureo-hemolitic) cu fenomene de hemoliză (hiperbilirubinemie indirectă, reticulocitoză, eritrocite fragmentate şi distorsionate) şi microangiopatie (fără infiltrate celulare intra- şi perivasculare ca în vasculite) cu deficienţe organice consecutive multiple (hepatice, renale, miocardice).

4.3. Gangrenele extremităţilor (degete, membre)

TRATAMENT

OBIECTIVE TERAPEUTICE

1) înlăturarea cauzei declanşatoare şi a factorilor favorizanţi (cheia succesului terapeutic!);
2) oprirea procesului de coagulare intravasculară;
3) tratamentul substitutiv – înlocuirea factorilor deficitari (prin consum sau distrugere);
4) combaterea fibrinolizei secundare reziduale (cînd este necesar);
5) combaterea complicaţiilor.

Caracteristicile tratamentului:
- individualizat;
- secvenţializat (pe etape);
- monitorizat.

Individualizarea terapiei se va face în funcţie de:
- etiologie;
- vîrstă;
- status hemodinamic;
- sediul şi severitatea hemoragiilor şi a trombozelor.

Selecţia mijloacelor terapeutice se face în funcţie de sindromul dominant:
- hemoragii în prim-plan → ar beneficia de tratament substitutiv;
- tromboze în prim-plan → ar necesita heparinoterapie.

Secvenţializarea terapiei se face îndeplinind etapizat obiectivele terapeutice.

1. TRATAMENTUL CAUZAL

Este esenţial şi uneori chiar suficient pentru rezolvarea puseului de CID:
- evacuarea unei placente prematur separate sau a fătului mort din uter prin chiuretaj, la nevoie histerectomie;
- în procesele septice severe – antibioterapie agresivă, adecvată etiologic;
- corectarea factorilor favorizanţi: volemia, acidoza, dis-electrolitemia, hipoxia tisulară.

Scanned with OKEN Scanner

2. OPRIREA PROCESULUI DE COAGULARE INTRAVASCULARĂ

Deşi folosirea heparinei pare logic justificată (activează specific AT-III, inhibînd trombina şi factorii Xa şi IXa), dozele optime, modul de conducere şi chiar oportunitatea şi eficienţa heparinoterapiei sunt încă discutabile.

° **HEPARINA SODICĂ** se administrează continuu (15-30 UI/kgc/h i.v. sau 1 mg/kgc iniţial, în bolus, urmat de perfuzie cu 10 mg/h) sau intermitent (70-140 UI/kgc/4h); la pacienţii cu trombocitopenie severă se recomandă reducerea dozei cu 25-50%.

Indicaţii:

- CID în care cauza a fost controlată rapid, dar aspectul clinic sugerează evoluţia manifestărilor trombotice:
  - oligurie progresivă (în ciuda normalizării volemiei şi a TA)
  - cianoză şi răcirea progresivă a membrelor (sugerînd iminenţa gangrenei);
- CID în care cauza nu poate fi controlată rapid (ca în cazul neoplaziilor a căror remisiune este posibilă).

Atestarea eficienţei:

- oprirea hemoragiilor;
- reducerea trombocitopeniei şi a reticulocitozei;
- creşterea fibrinogenului;
- dispariţia PDF.

Riscuri:

- hemoragie cerebrală la bolnavii cu HTA severă;
- sîngerări severe în caz de leucemie acută, vasculite infecţioase.

Contraindicaţii:

- leziuni sau hemoragii la nivelul SNC;
- insuficienţă hepatică severă;
- accidente obstetricale.

N.B. Controlul biologic se face la 8h în primele 3 zile, apoi zilnic pînă la ameliorarea clinică şi biologică patentă.

° **HEPARINA CALCICĂ** în doză de 80-100 UI/kgc/4-6h s.c. ar prezenta risc hemoragic mai mic şi procent mai bun de supravieţuire.

° **CONCENTRATELE DE ANTITROMBINĂ III** în perfuzie continuă de 20.000-30.000 UI/24h au fost introduse recent, fiind utilizate singure sau în asociere cu heparina (sunt indicate atunci cînd antitrombina III este sub 60% din valoarea normală).

Alţi agenţi încercaţi:

○ HIRUDINĂ RECOMBINANTĂ;
○ DEFIBROTIDE;
○ antiagregante plachetare;
○ inhibitori ai proteazei serice.

Circa 75% dintre cazuri răspund la aceste prime două etape terapeutice, în caz de eşec trecîndu-se la:

3. TRATAMENTUL SUBSTITUTIV

Preparate folosite:

- concentrate plachetare (corectarea trombocitopeniei + aport de factor V plachetar);
- crioprecipitat (aport de factor VIII şi fibrinogen);
- plasmă proaspătă concentrată (aport de factori ai coagulării, în special factor V, şi sursă de antitrombină III).

Se preferă produsele lipsite de fibrinogen deoarece uneori procesul trombotic poate fi agravat de suplimentarea factorilor coagulării.

Tratamentul va fi diferenţiat în funcţie de rezultatele monitorizării clinice şi biologice:

❑ dacă sîngerările continuă deşi nivelul antitrombinei III şi testele biologice s-au normalizat, coagularea este sub control şi vor fi substituiţi factorii deficitari prin perfuzii cu *sînge integral* sau *plasmă;*

❑ dacă sîngerările continuă, dar testele biologice şi nivelul antitrombinei III nu s-au normalizat, coagularea nu este sub control şi vor fi preferate *concentratele eritrocitare* (spălate), *concentratele plachetare, AT-III recombinant, soluţiile macromoleculare.*

4. INHIBAREA FIBRINOLIZEI SECUNDARE

Reprezintă un mijloc terapeutic rareori necesar (< 3% din cazuri), cu risc de extensie ireversibilă a trombozelor capilare. Se recomandă numai în caz de fibrinoliză excesivă şi documentată (scăderea plaminogenului + creşterea plasminei) sau în caz de LAM tip III la care activarea sistemului fibrinolitic coexistă cu CID.

° **ACIDUL ε-AMINOCAPROIC** (EAC) iniţial 4 g i.v. în bolus lent, apoi 2-4 g/h în perfuzie lentă timp de 24h sau pînă la oprirea hemoragiei.

° **ACIDUL TRANEXAMIC** 1-2 g/8-12h i.v.

5. TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

- combaterea şocului;
- hemodializă în caz de IRA;
- terapia insuficienţei corticosuprarenaliene acute;
- terapia afectărilor pulmonare şi digestive.

N.B. CID subacută compensată prezintă clinic sîngerări moderate şi tromboze difuze. Existenţa unui turnover crescut şi a unei supravieţuiri scăzute a factorilor coagulării face ca majoritatea testelor de laborator să fie normale, dar PDF, D-dimerii şi fibrinopeptidul A sunt crescuţi, iar testele de paracoagulare sunt pozitive. Tratamentul cauzal este de regulă suficient, eventual asociat cu antiagregante plachetare (ACID ACETIL SALICILIC + DIPIRIDAMOL); dacă în 24-36h procesul nu a fost stopat sau se agravează, se recomandă HEPARINE administrate s.c.

Scanned with OKEN Scanner

60. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

DEFINIŢIE: boală inflamatorie autoimună, de etiologie necunoscută, care poate afecta multiple organe şi sisteme, manifestările clinice fiind secundare lezării ţesuturilor prin depunerea patologică de auto-Ac sau/şi a complexelor imune.

INCIDENŢĂ: predomină la femei (95% din cazuri), vârsta predilectă fiind 20-40 de ani.

RAPEL PATOGENIC

Cauza este necunoscută, iar patogenia neclară.

Terenul genetic favorizant este sugerat de:

- agregarea familială (LES şi alte boli autoimune);
- incidenţa crescută la gemenii monozigoţi faţă de gemenii dizigoţi;
- incidenţa crescută la pacienţii cu alte boli autoimune;
- semnalarea unor gene comune pentru LES şi aşa-zisul "teren lupic" (hipersensibilitate la droguri, hipersensibilitate actinică);
- semnalarea unor grupe de histocompatibilitate HLA predispozante (A_1 la albi şi A_8 la negri).

Ipoteza virală (infecţii cu virusuri lente) este susţinută de o serie de argumente:

- aspectul pseudoinfecţios al debutului, precum şi al puseelor evolutive;
- prezenţa, la examinarea prin microscopie electronică, a structurilor cu aspect viral (capside) în glomeruli, sinovială şi piele;
- prezenţa de Ac anti-ARN bicatenar (aspect specific virusurilor).

Ipoteza imună este susţinută de următoarele argumente:

- prezenţa în sînge a Ac anti-ADN, anti-plachetari, anti-eritrocitari, anti-tisulari etc.;
- prezenţa depozitelor tisulare de CIC (dovadă a hiperreactivităţii LyB);
- deficitul imun supresor al LyTs (care ar trebui să suprime formarea excesivă de Ac de către LyB);
- consumul de complement seric.

Mecanism posibil: agenţii agresivi (traume, infecţii virale, radiaţii ionizante) produc alterări ale Ig, ţesuturilor şi nucleilor celulari, care capătă caracter autoantigenic; în condiţiile unui teren genetic cu alterări imunitare, aceşti auto-Ag vor determina:

- ♦ hipersinteză de auto-Ac de către LyB (nelimitate de LyTs);
- ♦ formare de CIC care aderă la peretele vascular sub acţiunea PAF ("platelet activator factor") eliberat de bazofile.

Aceste fenomene au două efecte cu consecinţe grave:

1) alterarea endoteliului;
2) coagulare intravasculară.

Se conturează deci o ***teorie eclectică***, conform căreia infecţii cu virusuri lente (infecţii cronice tolerate de un teren imunologic particular) ar induce:

- modificări ale genomului limfocitar, responsabile de alterări imunologice;
- eliberare de auto-Ac, cu formare consecutivă de CIC ce determină inflamaţie endotelială şi coagulare intravasculară.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. DIAGNOSTICUL POZITIV

1.1. Prezumţia diagnostică

- apare de obicei la o femeie tînără;
- stare (sub)febrilă;
- eritem cutanat pe suprafeţele expuse la soare (facial, dispus în "vespertillo");
- artralgii (fără deformări sau modificări radiologice);
- afectare multisistemică;
- VSH accelerată;
- leucopenie, anemie, trombocitopenie.

1.2. Confirmarea diagnosticului

Teste serologice pozitive:

- Ac anti-nucleari;
- anticorpi anti-ADN şi anti-Sm;
- celule lupice.

Scanned with OKEN Scanner

Criteriile Cohen – modificate de ARA (American Rheumatism Association), 1982*

(1) eritem malar (vespertillo)
(2) eritem discoid (plăci elevate, roşii, cu hiperkeratoză şi atrofie)
(3) fotosensibilitate
(4) ulceraţii bucale sau nazale
(5) artrită sau poliartralgii (fără deformaţii)
(6) serozite (pleurezie, pericardită), adesea sica
(7) afectare renală:
- hematurie
- proteinurie > 0,5 g/zi
- cilindrurie

(8) tulburări neuropsihice (în absenţa alterărilor metabolice, hidro-electrolitice sau acido-bazice):
- psihoză
- convulsii

(9) anomalii hematologice:
- anemie hemolitică
- leucopenie (< 4000/mm³ în mn. 2 ocazii)
- limfocitopenie (< 1500/mm³ în mn. 2 ocazii)
- trombocitopenie (< 100.000/mm³ în absenţa medicaţiei)

(10) disfuncţii imune:
- celule LE prezente
- Ac anti-ADN-nativ (+)
- Ac anti-Sm (+)
- VDRL fals (+)

(11) Ac anti-ADNds (+) în absenţa drogurilor care pot cauza lupus medicamentos (*drug-induced lupus*)

* Pentru afirmarea diagnosticului este necesară prezenţa (simultană sau succesivă, în cursul unui interval de supraveghere) a **minimum 4 dintre cele 11 criterii**, fiind obligatorii 2 tipuri de teste imune pozitive: Ac anti-ADNds (*criteriul 11*) şi unul dintre cele patru teste de disfuncţie imună (*criteriul 10*).

N.B. Ciobanu & Şuteanu propun pentru diagnostic următoarele *criterii*:

- **criteriul obligatoriu (O)**: VSH > 20 mm/h
- **criterii majore (M)**:
  - erupţie cutanată caracteristică
  - leucopenie (GA < 3000/mm³)
  - factor LE seric (+)
  - corpi hematoxilinici prezenţi
- **criterii minore (m)**:
  - artralgii sau hidrartroză
  - serozite
  - (sub)febrilitate (> 37°C de 2 ori în 24 de ore)
  - proteinurie
  - Ac anti-nucleari (anti-ADN)
  - sero-teste pentru lues pseudo-pozitive
  - scăderea activităţii complementului seric

LED cert = O + 3M = O + 2M + 2m
LED probabil = O + 2M = O + 1M + 2m

Sindromul anticorpilor antifosfolipidici

Apare la 30% dintre bolnavii cu LES, aceştia prezentînd:
Clinic:
- pierderi repetate de sarcină;
- tromboze (ocluzii) arteriale sau/şi venoase (TVP) recidivante
- ulcere gambiere
- livedo reticularis

Paraclinic:
- anemie hemolitică
- trombocitopenie
- *VDRL pseudopozitiv* (testul foloseşte Ag fosfolipidici – cardiolipina – şi detectează Ac antifosfolipidici), dar *TPHA* (Treponema pallidum haemagglutination assay) este negativ
- *Ac antifosfolipidici* (+) la testul ELISA
- *timpul de coagulare* (fosfolipid-dependent) alungit (evidenţiază acţiunea anticoagulantelor circulante dirijate împotriva funcţiei pro-coagulante a fosfolipidelor)
- *timpul de tromboplastină* alungit
- testul de neutralizare a coagulării = normalizarea TC prin adăugarea de fosfolipide

Diagnosticul de certitudine (după Alarcon-Segovia et al., 1992) = minimum două elemente clinice (dintre cele de mai sus) + nivel crescut de anticardiolipine (IgG sau IgM) sau anticoagulant lupic prezent.

Diagnosticul de probabilitate = minimum:
- o manifestare clinică + nivel crescut de anticardiolipine sau
- două manifestări clinice (cu nivel normal de anticardiolipine).

2. DIAGNOSTICUL FORMEI CLINICE

2.1. LES – forma cutaneo-articulară (benignă, dar se poate transforma în forma severă)

2.2. LES – forma severă (cu atingere renală, cardiacă, neurologică)

2.3. LES iatrogen indus de droguri (în afara oricărei predispoziţii la boală) poate fi afirmat în caz de:
- consum atestat de droguri susceptibile de a induce LES (primele două fiind frecvent implicate):
  - procainamidă
  - hidralazină
  - izoniazidă
  - clorpromazină
  - α-metil-DOPA
  - contraceptive;
- manifestări sistemice:
  - poliartrită
  - pleuropericardită
  - excepţional, afectare renală sau neurologică;
- serologic: Ac anti-ADNds absenţi întotdeauna (spre deosebire de LES idiopatic!);
- terapeutic: suprimarea drogului + corticoterapia timp

Scanned with OKEN Scanner

de 2-10 săptămîni conduce la remisiunea completă a simptomatologiei, iar reintroducerea drogului determină reapariţia acesteia.

2.4. LES sero-negativ se caracterizează prin:

- predominanţa semnelor cutanate, atingerea renală şi neurologică fiind redusă;
- absenţa celulelor LE şi a Ac anti-nucleari (s-ar explica prin integrarea acestora în complexele imune sau prin deficitul congenital de fracţiuni ale complementului).

3. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

3.1. Complicaţiile neuro-psihice

Mecanisme:

1) prezenţa Ac antifosfolipidici favorizează trombozele vasculare (manifestări focale ischemice)
2) vascularita şi Ac antineuronali sunt responsabile de manifestările cerebrale difuze.

3.1.1. Manifestările psihiatrice

- nevroză depresivă (fără substrat organic aparent);
- stări psihotice (delir, halucinaţii, schizofrenie) care regresează sub corticoterapie (spre deosebire de *psihoza cortizonică*, aceasta impunînd sevraj sau reducerea dozei şi administrare de Fenotiazină);
- demenţă.

3.1.2. Manifestările neurologice periferice

- mononevrită senzitivă (corticosensibilă);
- nevrite ale nervilor cranieni: oftalmoplegie, nevralgie de trigemen, paralizii faciale;
- nevrită optică retrobulbară ± *sindrom Devic* (pretează la confuzie cu leuconevraxita).

3.1.3. Mielita transversă (para- sau tetraplegie flască)

3.1.4. Vascularita cerebrală

- *clinic:* tablou de encefalită acută gravă, febrilă, cu stare confuzională, crize comiţiale, delir, comă;
- *paraclinic:* titru crescut al Ac anti-ADN, hipocomplementemie, examenul LCR indică pleiocitoză, hiperproteinorahie, hiper-IgG, Ac antineuron (+);
- *tratament:* corticoterapie-bolusuri + imunodepresive ± plasmafereză.

3.1.5. Accidentele vasculare cerebrale (arteriale sau venoase)

3.2. Complicaţiile renale

Datele clinice coroborate cu microscopia optică, electronică şi în imunofluorescenţă au identificat cinci tipuri de manifestări (aproape 1/3 dintre cazuri rămînînd însă, se pare, cu rinichi indemni):

3.2.1. GN mesangială (clasa I-II – conform OMS, 1982)

- *clinic:* fără expresie, eventual hematurie sau/şi proteinurie minime, pasagere;
- *histologic:* glomeruli optic normali sau cu leziuni minime (depozite de IgG şi C3 în mesangiu şi în pereţii capilarelor);
- *evoluţie:* poate evolua în timp spre leziuni de clasa III-IV; tratamentul patogenic nu este necesar, dar supravegherea atentă este obligatorie.

3.2.2. GN proliferativă focală şi segmentară (cl. III)

- *clinic:* lupus febril, sever, cu proteinurie + microhematurie, rareori sindrom nefrotic sau/şi IR;
- *histologic:* proliferare segmentară în focare (cca 50% dintre glomeruli rămîn neafectaţi) ± proliferare mesangială; depunere de IgG şi C3 în mesangiu (toţi glomerulii!), depozite electron-dense în mesangiu, membrana bazală glomerulară, subendotelial şi subepitelial;
- *evoluţie:* corect tratată evoluează favorabil, netratată progresează spre GN proliferativă difuză; corticoterapia este de obicei suficientă, dar formele cu retenţie azotată sau/şi proteinurie nefrotică impun asocierea imunodepresivelor citostatice din start.

3.2.3. GN proliferativă difuză (clasa IV)

- *clinic:* proteinurie importantă → sindrom nefrotic sever ± HTA, retenţie azotată;
- *histologic:* toţi glomerulii sunt afectaţi, dar în grade diferite (necroză fibrinoidă, proliferare endocapilară, semilune crescent, trombi hialini, resturi nucleare), evoluînd spre glomeruloscleroză; în plus, afectare interstiţială (infiltrate celulare), tubulară (degenerescenţă epitelială), depuneri ubiquitare de IgG şi C3 (mesangiale, în peretele capilar, de-a lungul membranei bazale tubulare şi interstiţial), depozite electron-dense ubiquitare în toţi glomerulii;
- *evoluţie:* corect tratată evoluează favorabil (supravieţuire 80% la 5 ani); impune asocierea corticoterapie + imunodepresive citostatice din start.

3.2.4. GN membranoasă (clasa V)

- *clinic:* sindrom nefrotic sever ± microhematurie;
- *histologic:* îngroşarea MBG, depunere liniară de IgG şi C3 de-a lungul MBG şi subepitelial;
- *evoluţie:* corect tratată evoluează favorabil (tratamentul este identic cu al formei idiopatice).

3.2.5. GN sclerozantă (clasa VI) – este precedată de obicei de GN proliferativă difuză (rar de cea membranoasă) şi reprezintă de fapt stadiul final în evoluţia afectării renale.

3.3. Complicaţiile cardiace

3.3.1. Pericardita lupică reprezintă cea mai frecventă complicaţie cardiacă, este corticosensibilă şi are un prognostic bun (evoluează rareori spre pericardită constrictivă).

3.3.2. Endocardita verucoasă Libman-Sacks, asociată prezenţei Ac antifosfolipidici, este asimptomatică, dar expune la complicaţii (grefă bacteriană, embolii cerebrale).

3.3.3. Insuficienţa coronariană

- *mecanisme:* arterită inflamatorie, tromboză (favorizată de Ac antifosfolipidici), ateroscleroză precoce;
- *coronarografic:* anevrisme (!), stenoze focale, înguste, neregulate;
- *test terapeutic:* corticosensibilitate.

Scanned with OKEN Scanner

3.3.4. Miocardita lupică
- *clinic:* poate evolua asimptomatic, cu scăderea contractilității (FEj ↓), reducerea complianței diastolice, HVS, sau manifest, cu aritmii și insuficiență cardiacă globală congestivă rapid instalată (favorizată și de HTA);
- *confirmare paraclinică:* scintigrafie cu Gallium (hiperfixare miocardică), biopsie endomiocardică (infiltrat limfoplasmocitar interstițial);
- *test terapeutic:* corticoterapie (doze mari) + imunodepresoare ± plasmafereză.

3.4. Complicațiile pulmonare

3.4.1. **Pleurezia serofibrinoasă** evoluează cu lichid în cantitate moderată, cu citologie nespecifică, dominată de limfocite ± celule LE; regresează în 1-3 săptămîni, cu sau fără sechele (simfize pleurale).

3.4.2. **Pneumonia acută lupică** – alveolită acută (± membrane hialine) asociată cu edem și infiltrat limfocitar interstițial.
- *clinic:* debut acut cu febră, dispnee, dureri toracice bilaterale, tuse ± spută hemoptoică, raluri crepitante la ambele baze;
- *radiologic:* infiltrat bilateral predominant bazal ± epanșamente pleurale ± atelectazii supradiafragmatice lamelare, cu diafragme ascensionate;
- *biopsia pulmonară* transbronșică indică alveolită fără vascularită;
- *terapeutic:* corticoterapie ± imunodepresoare, plasmafereză, Ig polivalente;
- *evoluție:* formele grave pot evolua cu SDRA, iar pe termen lung spre fibroză.

3.4.3. **Fibroza pulmonară interstițială difuză**

3.4.4. **HTAP** (aparent primitivă)

3.5. Complicațiile abdominale

3.5.1. **Infarctele viscerale** (în cadrul sdr. antifosfolipidic)

3.5.2. **Vascularita mezenterică**
- *clinic:* dureri abdominale difuze, permanente sau pasagere;
- *radiologic:* semne de ischemie gastrointestinală: stază gastroduodenală, pliuri ale mucoasei șterse;
- *complicații:* hemoragii, perforații, infarcte;
- *confirmarea diagnosticului:* CT (în absența căreia se poate confunda cu abdomenul chirurgical);
- *terapeutic:* corticoterapie în doze mari.

3.5.3. **Rectocolita ulcero-hemoragică**

3.5.4. **Enteropatia exsudativă**

3.6. Complicațiile infecțioase sunt favorizate de fondul disimun și de terapia imunosupresoare:
- benigne, recurente (respiratorii sau renale);
- grave, septicemice.

3.7. Complicațiile iatrogene

3.7.1. **Accidentele corticoterapiei**
- HTA;
- infecții;
- osteoporoză accelerată;
- diabet zaharat;
- miopatii;
- hipokaliemie;
- psihoze;
- obezitate facio-tronculară (habitus cushingoid).

3.7.2. **Accidentele imunodepresivelor**
- insuficiență medulară;
- insuficiență gonadică;
- hepatotoxicitate (azathioprina);
- suferințe vezicale (ciclofosfamida);
- malignizări.

4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Se face în funcție de manifestările clinice dominante, diagnosticul fiind uneori dificil pînă la conturarea tabloului complet:
- manifestări reumatice: poliartrită reumatoidă;
- manifestări cutanate:
  - urticarie
  - eritem multiform
  - lichen plan;
- manifestări neuropsihice:
  - epilepsie idiopatică
  - scleroză multiplă
  - sindroame depresive
  - psihoze cu alte etiologii;
- manifestări hematologice: purpura trombocitopenică idiopatică, anemie hemolitică;
- manifestări renale: alte glomerulonefrite;
- manifestări plurisistemice: alte afecțiuni disimune ale țesutului conjunctiv și sindroamele overlap.

N.B. Adesea, diagnosticul nu poate fi stabilit decît prin observarea în evoluție a bolnavului; **în prezența unei stări febrile prelungite, de origine nedeterminată, se va avea întotdeauna în vedere posibilitatea unei colagenoze!**

TRATAMENT

În LES nu există vindecare, remisiunile complete fiind foarte rare. Tratamentul se adaptează în funcție de forma clinică:

I. Formele benigne (20-30% din cazuri), caracterizate prin febră, erupții cutanate, poliartrită, pleuropericardită, se tratează cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și antimalarice de sinteză (AMS), iar cînd acestea nu au eficiența scontată, se adaugă corticoterapie în doze moderate.

Scanned with OKEN Scanner

II. Formele grave, cu prognostic rezervat și atingeri pluriviscerale (GN proliferativă difuză, anemie hemolitică, purpură trombocitopenică, pericardită, miocardită, endocardită, coafectare neurologică), reclamă corticoterapie în doze mari sau/și imunodepresive.

PRINCIPII TERAPEUTICE *(după Klippel, 1989)*

1. **Supravegherea**, presupunînd control la fiecare 3 luni: clinic, biologic (VSH, Hb, GA, Tr, proteinurie, sediment urinar, creatininemie) – pentru a surprinde semnele de evolutivitate și a revizui (la nevoie) tratamentul; necesită educarea pacientului pentru realizarea unei cooperări eficiente și durabile cu medicul, în vederea efectuării unui tratament corect.
2. **Conservarea energiei** prin asigurarea unor perioade corespunzătoare zilnice de odihnă și somn.
3. **Fotoprotecția** prin evitarea expunerii la soare și măsuri de protecție pentru bolnavii cu fotosensibilitate (pălării, creme izolante etc.).
4. **Controlul infecțiilor** prin vaccinări, evitarea aglomerațiilor în perioadele epidemice, profilaxia infecțiilor (ca la endocardita bacteriană!).
5. **Controlul nașterilor** prin evitarea pe cît posibil a sarcinii (în special în timpul puseelor și al tratamentului imuno-depresiv).

1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

- repaus la pat (spitalizare) în cursul puseelor acute, cu reluarea progresivă a activității la instalarea remisiunii;
- evitarea expunerii la razele solare, la ultraviolete (mai ales în cursul puseelor acute);
- evitarea expunerii la frig;
- dietă echilibrată, adaptată formei clinice, cu reducerea ratiei proteice în cursul episoadelor acute și reducerea sării la pacienții aflați sub corticoterapie sau prezentînd HTA și edeme;
- evitarea consumului de alcool și a excesului de cafea;
- suprimarea fumatului (chiar în absența manifestărilor vasculare);
- evitarea sarcinii prin măsuri contraceptive.

2. TRATAMENTUL LOCAL

- **leziunile cutanate prin reacții de fotosensibilitate** pot fi prevenite prin fotoprotecție externă; aplicarea de preparate pe bază de ACID PARAAMINOBENZOIC are efect protector, dar și curativ;
- **leziunile cutanate constituite** pot beneficia de creme, pomezi sau loțiuni cu *corticoizi*: FLUOCINOLON 0,025 sau 0,2%, TRIAMCINOLON ACETONID 0,1% sau 0,5%, FLURANDRENOLIDĂ 0,05%, BETAMETAZONĂ VALERAT 0,1%; BETAMETAZONA PROPIONAT 0,05% ar fi cea mai eficientă; leziunile rezistente pot ceda la aplicarea de plasturi autocolanți cu FLURANDRENOLIDĂ sau la injecții intradermice locale cu TRIAMCINOLON ACETONID;
- **leziunile cutanate difuze** sunt sensibile în special la tratamentul general cu:
  - antimalarice de sinteză: HIDROXICLOROCHINĂ 200 mg/zi; în cazurile rezistente se poate dubla doza sau se asociază QUINACRINĂ 50-100 mg/zi; tratamentul durează mn. 3 luni și poate fi prelungit
  - imunodepresive: THALIDOMIDA se poate folosi în cazurile rezistente la antipaludicele de sinteză (eficiență peste 80%), în condiții speciale de utilizare (exclusiv în spital, cu supraveghere neurologică clinică și EMG, în absența sarcinii și asociind obligatoriu contraceptive în cazul femeilor fertile, informînd pacienta asupra riscurilor teratogene).

3. TRATAMENTUL GENERAL

3.1. Tratamentul formelor moderate (prezentînd febră, poliserozită, poliartralgii/poliartrită, erupții cutanate, dar fără modificări neuro-psihice sau renale, deci cu valori normale ale ureei sanguine, clearance-ului creatininei, sumarului de urină).

3.1.1. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)

Artralgiile, artrita, mialgiile, febra ± poliserozita răspund de regulă favorabil la AINS; durata tratamentului de atac este de cca 3-4 săptămîni, în funcție de manifestările clinice; doza va fi scăzută progresiv pînă la doza minimă de întreținere (doza care permite aducerea simptomelor la un nivel acceptabil).

- ASPIRINA 3-4 g/zi se administrează în prize fracționate, de preferință în forme tamponate, efervescente sau pulvis, pentru a evita efectele ulcerogene; în afara efectelor secundare cunoscute, s-au semnalat cazuri de hepatită citolitică (după cure prelungite cu doze mari), precum și cazuri de deteriorare a funcției glomerulare (prin inhibarea PG); este utilă în special la pacienții cu fenomene trombotice asociate cu Ac anticardiolipinici;
- INDOMETACIN 100-150 mg/24h (1 sup = 50 mg; 1 cps = 25 mg);
- IBUPROFEN 1000 mg/zi (1 sup = 500 mg; 1 cps = 200 sau 400 mg);
- Pirazolonicele (FENILBUTAZONA și BUTAZOLIDINA) sunt cele mai eficiente, dar trebuie administrate cu prudență deoarece au și cele mai importante efecte secundare (ulcerogen, hepatocitolitic, scăderea FPR prin inhibarea PG), precum și posibilitatea de declanșare a unui sindrom lupus-like.

3.1.2. Antimalaricele de sinteză (AMS)

Sunt indicate în special în afectările dermatologice (inclusiv în lupusul discoid), dar și în artrita lupică:

- HIDROXICLOROCHINA 400 mg/zi (6 mg/kgc/zi) sau QUINACRINA 100 mg/zi timp de 4 săptămîni, cu reducere ulterioară a dozelor la jumătate.

Avantaje:
- ar avea și acțiune antitrombotică;
- pot fi administrate și la gravide.

Efecte secundare:
- toxicitate retiniană;

Scanned with OKEN Scanner

- rash cutanat;
- miopatie;
- neuropatie.

Atenție! Controlul oftalmologic și neurologic bianual este obligatoriu!

N.B. Asocierea AINS + AMS timp de 4 săptămîni (după care se reduc progresiv) este deosebit de eficientă.

3.1.3. Corticoterapia în doze medii

Se recomandă în caz de eșec (persistența febrei, artritei, serozitei) după 2 săptămîni de tratament corect cu AINS sau/și AMS:

° PREDNISON 0,5 mg/kgc/zi pînă la remisiune (după care se scade progresiv, în decurs de 3-4 săptămîni, menținîndu-se o doză de întreținere de 10 mg/zi timp de 6 luni; ulterior, sevrajul se poate face doar în caz de remisiune completă clinică și biologică).

Efecte secundare: *v. Astmul bronșic.*

Precauții:

- contraindicație absolută în caz de tulburări psihice preexistente, contraindicație relativă (necesitînd măsuri speciale de supraveghere și protecție) în caz de HTA, diabet zaharat, infecții, ulcer;
- identificarea și tratarea promptă a oricărei infecții;
- vaccinare antigripală și antipneumococică;
- administrare de calciu 1000-1500 mg/zi și vitamină D 50.000 UI/săptămînă.

3.1.4. Anabolizantele androgenice

Pot scădea dozele necesare din drogurile de mai sus (în special cele de corticoizi) dacă sunt asociate în doze de 50-200 mg/zi (dozele mai mari nu par a fi mai eficiente și au efecte secundare androgenice): DEHIDROEPIANDROSTERON (DHEA).

3.2. Tratamentul formelor agresive

Reamintim *semnele viscerale de agresivitate:*

◊ renale (clasele III-V ± retenție azotată);
◊ hematologice (anemie, purpură trombocitopenică);
◊ cardiace (miocardită, pericardită exsudativă);
◊ neurologice;
◊ vasculită acută (a extremităților sau a tractului digestiv).

3.2.1. Corticoterapia în doze mari

Doza de atac: PREDNISON 1 mg/kgc/zi, divizată în 2-3 prize jurnaliere; în caz de eșec, doza se poate crește progresiv la 2 mg/kgc/zi și chiar mai mult; la dozele peste 100 mg/zi se recomandă ca 50% din doză să se administreze sub formă de HHC; reducerea progresivă a dozei se face abia după obținerea ameliorării patente clinice (absența febrei, erupțiilor cutanate, poliserozitei, artropatiilor) și biologice (VSH, nr. leucocite/mm³, clearance-ul creatininei); se trece la administrare în priză unică dimineața doar cînd fenomenele clinice și alterările biologice încep să cedeze.

Doza de întreținere = doza minimă care menține starea de remisiune; schema alternativă (o singură doză la 2 zile, dimineața) poate fi eficientă, cu efecte adverse minime; în cazul în care în ziua fără cortizon apar acuze, se trece la administrare zilnică.

3.2.2. Imunodepresivele citotoxice

Sunt reprezentate de antimetaboliți (analogi purinici de tip azathioprină) și citostatice (alkilanți de tip ciclofosfamidă și clorambucil).

Indicații:

- corticorezistență;
- GN proliferativă (scade riscul deprecierii funcționale renale, precum și riscul recăderilor);
- reducerea mai rapidă a dozei de corticoizi pînă la doza minimă de întreținere.

Efecte secundare:

- insuficiență medulară;
- insuficiență gonadică (ireversibilă);
- hepatotoxicitate (azathioprina);
- toxicitate vezicală urinară (ciclofosfamida);
- efecte oncogene și teratogene (citostaticele).

° AZATHIOPRINA (Imuran) 2-3 mg/kgc/zi (1 cp = 100 mg) este cea mai puțin toxică;

° CICLOFOSFAMIDA 2,5 mg/kgc/zi.

N.B. a) asocierea AZATHIOPRINĂ + CICLOFOSFAMIDĂ (cîte 50 mg/zi p.o.) ar combina eficacitatea cu reducerea toxicității;

b) administrarea ciclică, intermitentă (pulsuri) de CICLOFOSFAMIDĂ în doză de 500 mg/lună i.v. pare a fi preferabilă; se asociază obligatoriu cu MESNA și hidratare importantă cu efect de spălare a vezicii urinare; se repetă lunar timp de 6-12 luni (în funcție de răspunsul renal și de toleranța hematologică).

Protocolul Merck:

1. ONDANSETRON 10 mg + DEXAMETAZONĂ 10 mg (solvite în 50 ml NaCl 9‰) i.v. în 10-30'
2. MESNA 250 mg (solvită în 250 ml NaCl 9‰) i.v. în 60'
3. CICLOFOSFAMIDĂ 500 mg (solvită în 250 ml NaCl 9‰) i.v. în 60' → PAUZĂ → apoi repetare după 120'
4. MESNA 250 mg (solvită în 250 ml NaCl 9‰) i.v. în 60' în paralel (pe altă venă!) se vor perfuza încă 500 ml de NaCl 9‰
→ PAUZĂ pînă a doua zi dimineață la ora 8
5. ONDANSETRON 8 mg p.o.

MESNA = agent detoxifiant care protejează vezica urinară față de tendința la cistită hemoragică dată de ciclofosfamidă

ONDANSETRON = antagonist selectiv al receptorilor 5-HT3 serotoninergici cu efect antivomitiv (adjuvant util în chimioterapia antineoplazică)

° CLORAMBUCILUL și METOTREXATUL nu prezintă avantaje suplimentare.

3.2.3. Proceduri terapeutice de excepție

3.2.3.1. Plasmafereza ar putea fi eficientă prin scăderea (deși numai tranzitorie) a concentrației de auto-Ac, CIC și mediatori ai inflamației.

Scanned with OKEN Scanner

Indicații:
- cazurile rezistente la corticoterapie și imunodepresive (se practică în asociere cu acestea);
- cazurile grave cu complicații severe:
  - neurologice
  - cardiace
  - hematologice
  - renale (GN proliferativă difuză cu IRA).

Tehnică: se extrage plasmă (cca 40 ml/kgc/ședință) și se înlocuiește cu soluție coloidală (albumină 5%), o ședință la 1-2 zile × 2-4 săptămîni.

3.2.3.2. **Iradierea limfoidă totală** constituie o soluție de rezervă pentru cazurile cu evoluție severă, rezistente la corticoterapie + imunodepresive; deși experiența este limitată (atît ca număr de cazuri, cît și ca rezultate la distanță), datele preliminare sunt încurajatoare: scade nivelul auto-Ac și proteinuria și crește proteinemia; implică însă o amplificare a riscului infecțiilor.

3.2.3.3. **Alte conduite propuse**
- acizii grași Ω-3-polinesaturați ar inhiba sinteza prostaglandinelor și leucotrienelor pro-inflamatorii;
- anticoagulantele și aspirina – pentru prevenirea trombozei și sclerozei intraglomerulare.

4. TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

4.1. Infecțiile bacteriene necesită antibioterapie adecvată, evitînd penicilinele.

4.2. HTA – medicație antihipertensivă.

4.3. Anemia hemolitică – PREDNISON 1 mg/kgc/zi.

4.4. Purpura trombocitopenică răspunde în general la corticoterapie (PREDNISON 1 mg/kgc/zi), dar adesea abia după 4-6 săptămîni; în formele corticorezistente sau corticodependente se folosesc: DANAZOL, VINBLASTINĂ, imunoglobuline și, in extremis, splenectomie (precedată de vaccinare antipneumococică).

4.5. Trombembolismul

4.5.1. **Tratamentul preventiv**
- prevenție primară cu ASPIRINĂ 100 mg/zi;
- prevenție secundară cu dicumarinice sub controlul IQ (25-35%) sau INR (3-3,5), indicate chiar în caz de trombocitopenie cronică moderată; în caz de sarcină, dicumarinicele se înlocuiesc cu heparine cu greutate moleculară joasă (inclusiv postpartum);
- prevenția complicațiilor obstetricale (avort, moarte fetală) cu aspirină 100 mg/zi + corticoterapie ± heparinoterapie (s.c.).

4.5.2. **Tratamentul curativ** se face prin heparinoterapie urmată de dicumarinice.

4.6. Cerebropatia lupică impune tratament cu METIL-PREDNISOLON 1000 mg/zi × 3 zile succesive, în perfuzie i.v. lentă (60'), asociat cu CICLOFOSFAMIDĂ 500 mg i.v. ± plasmafereză.

4.7. Nefropatia lupică

Factorii prognostici:

1) **tipul leziunii histologice** – mai severe fiind GN difuză, urmată de GN focală (în special cînd sunt asociate);

2) **indexul biologic de activitate și cronicitate Austin** (*v. Tabelul 60.1*);

3) **factorii demografici** (sex masculin, rasă neagră, status socio-economic precar);

4) **statusul biologic renal:** sediment urinar activ, proteinurie importantă, retenție azotată.

Indexul de activitate	Indexul de cronicitate
Anomalii glomerulare	
1. Proliferare celulară	1. Scleroză glomerulară
2. Necroză fibrinoidă	2. Formațiuni "crescent" fibroase
3. Formațiuni "crescent" de tip celular	
4. Trombi hialini, aspect de "anse de sîrmă"	
5. Infiltrație leucocitară	
Anomalii tubulointerstițiale	
1. Infiltrate mononucleare	1. Fibroză interstițială
	2. Atrofie tubulară

Tabelul 60.1
Scorul de activitate și de cronicitate în nefrita lupică (Austin, 1986)

Fiecare factor este apreciat pe o scară subiectivă de la 0 la 3. Necroza fibrinoidă și crescentul celular sunt multiplicate cu 2.

Un index de cronicitate mare se asociază cu un prognostic renal negativ și cu rezistența la tratament. Un scor ridicat al indexului de activitate impune o terapie agresivă asociată.

Supraviețuirea la 5 ani este de 85-95% cu terapia modernă (sub 40% în era precitotoxică).

N.B. În toate cazurile se va aplica tratament antihipertensiv și antiagregant.

4.7.1. **GN cu leziuni minore** – glomeruli optic normali (clasa I) sau mesangială "pură" (clasa II).

Clinic: sediment urinar sărac, proteinurie < 1 g/zi, funcție renală normală.

Tratamentul patogenic nu este necesar.

Monitorizarea periodică este obligatorie (risc de agravare histologică și clinică).

4.7.2. **GN focală și segmentară** (clasa III)
- *cazurile cu indice de activitate crescut* necesită tratament cu PREDNISON 0,5 mg/kgc/zi sau AZATIOPRINĂ 1-2 mg/kgc/zi pentru a preveni agravarea histologică;
- *cazurile severe* (sediment activ + proteinurie importantă + retenție azotată) se tratează ca formele proliferative (vezi mai jos);
- *cazurile cu indice de activitate redus* doar se monitorizează.

Scanned with OKEN Scanner

4.7.3. GN proliferativă difuză (clasa IV)

- *cazurile cu nefropatie cunoscută, funcție renală normală sau stabilă pe o perioadă îndelungată* vor fi monitorizate regulat și tratate cu PREDNISON 0,5 mg/kgc/zi;
- *cazurile recent diagnosticate și care prezintă semne clinice de activitate și severitate* (funcție renală în deteriorare) vor fi tratate din start cu METIL-PREDNISOLON 1 g i.v. × 3 zile urmat de PREDNISON 0,5 mg/kgc/zi; în funcție de evoluția ulterioară, vor fi aplicate următoarele scheme terapeutice:
  - evoluție favorabilă cu remisiune rapidă și în absența unor leziuni histologice severe (crescent, necroză fibrinoidă → corticoterapie de întreținere în regim alternativ
  - evoluție cu stabilizarea funcției renale, dar cu leziuni histologice severe → se asociază CICLOFOSFAMIDĂ 1 mg/kgc/zi + AZATHIOPRINĂ 1 mg/kgc/zi
  - funcția renală continuă să se deterioreze în prima săptămînă de la inițierea corticoterapiei → se repetă pulsurile de METIL-PREDNISOLON și se inițiază terapia cu CICLOFOSFAMIDĂ i.v. (preferabilă administrării orale cronice datorită efectelor secundare mai reduse, inclusiv riscul neoplaziilor) în *doză inițială* de 750 mg (precauții conform *protocolului Merck*) cu control al numărului de GA la 10-14 zile, în funcție de care se stabilește *doza ulterioară*:
    GA ≥ 4000/mm³ → se crește doza la 1000 mg
    GA ≤ 2000/mm³ → se reduce doza la 500 mg
    GA = 2000-4000/mm³ → se menține doza;
    în primele 6 luni administrarea se face o dată pe lună, iar ulterior o dată la 3 luni (Balow, 1996).
    N.B. a) CLORAMBUCILUL și AZATHIOPRINA par a fi mai puțin eficiente;
    b) CICLOSPORINA ar fi benefică prin blocarea sintezei și eliberării de IL-2 și inhibarea celulelor T helper; indicații: cazuri rezistente la corticoterapie și citotoxice (în special GN membranoasă ar fi mai sensibilă); administrare: 5 mg/kgc/zi, ajustînd dozele ulterioare în funcție de ciclosporinemie.
    c) plasmafereza – indicații:
  - manifestări extrarenale severe (mai ales cerebrale);
  - sindrom ureo-hemolitic;
  - adjuvant al medicației imunodepresive cînd eficiența acesteia nu este suficientă.

4.7.4. GN membranoasă (clasa V):

- *cazurile cu proteinurie asimptomatică și funcție renală normală și stabilă* vor fi tratate simptomatic, pe primul plan aflîndu-se controlul manifestărilor extrarenale;
- *cazurile cu sindrom nefrotic* vor fi tratate cu:
  - regim Ponticelli (*v. Tratamentul SN idiopatic*) sau
  - CICLOSPORINĂ 4-6 mg/kgc/zi (Radhakrishan et al., 1998);
- *cazurile cu deteriorare rapidă a funcției renale* vor fi tratate ca și formele severe de GN proliferativă difuză.

5. PARTICULARITĂȚI TERAPEUTICE ÎN LES LA FEMEI

5.1. Sarcina

Riscul apariției puseelor de activitate este crescut în trimestrul III de sarcină și postpartum.

Formele minore de activitate vor fi tratate cu PREDNISON 0,2-0,3 mg/kgc/zi.

Formele mai severe pot beneficia de HIDROXICLOROCHINĂ (în special în cazurile cu antecedente de nefropatie), iar în extremis AZATHIOPRINĂ sau chiar CICLOSPORINĂ A.

5.2. Contracepția

Este indispensabilă atunci cînd se administrează tratamente teratogene (ciclofosfamidă, metotrexat).

Recomandate:

- CLORMADINONA (Luteran)
- CIPROTERON (Androcur)

Contraindicate:

- estroprogestativele;
- norsteroizii (în doze mari);
- steriletul (risc infecțios la pacientele supuse imunodepresivelor sau corticoterapiei).

N.B. Prevenirea infecției cu HIV necesită procedee mecanice (prezervativ).

5.3. Menopauza

Tratamentul substitutiv este nerecomandabil (crește riscul de activitate), menopauza favorizînd acalmia. În perioadele de acalmie evolutivă se poate administra la nevoie (în caz de osteoporoză severă, cu tendință la fracturi, în special post-corticoterapie).

6. LUPUSUL MEDICAMENTOS

Sevrajul drogului respectiv (asociat eventual cu o cură scurtă de corticoterapie) este suficient. Manifestările clinice dispar în cîteva săptămîni, iar cele biologice în cîteva luni.

Scanned with OKEN Scanner

61. SCLEROZA SISTEMICĂ PROGRESIVĂ

DEFINIŢIE: afecţiune multisistemică care se caracterizează prin modificări fibrotice, inflamatorii vasculare la nivelul pielii (sclerodermie) şi al organelor interne (în special tractul digestiv, pulmonul, cordul şi rinichii).

INCIDENŢĂ: este diagnosticată de regulă în decadele 3-5 ale vieţii, incidenţa la femei fiind de 2-3 ori mai mare decît la bărbaţi.

RAPEL ETIOPATOGENIC

Etiopatogenia acestei afecţiuni (ca şi a tuturor colagenozelor) este necunoscută. Fibroza accentuată a pielii şi a altor sisteme şi organe s-ar datora producţiei excesive de colagen normal, consecutivă dereglării sintezei sau/şi degradării ţesutului conjunctiv. Alterările serologice sugerează un status imunologic modificat.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

- debut insidios, cu febră şi alterarea stării generale (astenie, reducerea apetitului), manifestările cutanate precedînd de regulă afectarea viscerală;
- poliartralgii + fenomene Raynaud (90% din cazuri);
- manifestări cutanate:
  - tegumentele sunt iniţial hiperemiate la nivelul tumefacţiilor articulaţiilor degetelor şi mîinii; ulterior pielea devine dură, îngroşată, uscată; modificările cutanate se extind apoi la braţe, faţă (care capătă aspect de facies "bizantin", imobil), torace, abdomen, spate; membrele inferioare sunt în general respectate; extensia degetelor suferă o limitare progresivă
  - ulceraţii ale vîrfurilor degetelor
  - telangiectazii
  - leuco-melanodermie (hiperpigmentări alternînd cu depigmentări)
  - calcinoză (calcificări subcutanate);
- manifestări viscerale:

  a) digestive:
  - disfagie (90% din cazuri), consecinţă a tulburărilor de motilitate şi, ulterior, a fibrozei esofagiene
  - malabsorbţie, consecutivă hipomotilităţii (prin fibroză), maldigestiei (prin atrofie) şi proliferării bacteriene
  - diverticuloză (duodenală, jejunală, colică)

  b) pulmonare:
  - fibroză pulmonară difuză, cu afectare vasculară consecutivă (HTAP)
  - scăderea complianţei pulmonare şi a difuziunii alveolo-capilare a gazelor

  c) cardiace:
  - pericardită
  - blocuri a-v
  - hipertrofie ventriculară dreaptă (CPC), urmată de decompensare

  d) renale: HTA malignă (prin obliterarea arteriolelor renale) cu prognostic foarte grav.

1.2. Alterările biologice

- VSH accelerată;
- anemie moderată, prin mecanisme multiple:
  - deficit de fier (consecutiv sîngerărilor digestive)
  - deficit de vitamină B12 şi acid folic (malabsorbţie)
  - deficit regenerativ (anemie inflamatorie)
  - hemoliză (anemie hemolitică microangiopatică);
- hiper-γ-globulinemie (pe seama IgG) la peste 50% din cazuri;
- factor reumatoid prezent (25% din cazuri);
- Ac anti-nucleari prezenţi (40-90% din cazuri), dar nu şi Ac anti-ADN nativi (spre deosebire de LES!);
- proteinurie + cilindrurie (prin coafectare renală).

1.3. Alterările histopatologice

- subţierea epidermului;
- scleroză dermică, cu dispariţia vaselor şi creşterea fibrelor de colagen, fragmentarea fibrelor elastice;

Scanned with OKEN Scanner

- anomalii vasculare obliterativ-proliferative;
- infiltrat inflamator urmat de fibroză viscerală.

2. DIAGNOSTICUL FORMEI CLINICE

2.1. Forma comună (descrisă)

2.2. Forma localizată, fără afectare viscerală, este benignă (sclerodermie pură)

2.3. Fasciita difuză cu eozinofilie ar fi după unii o formă clinică de SSP, după alţii un sindrom sclerodermia-like:

- absenţa fenomenelor Raynaud;
- absenţa afectării viscerale;
- edeme dureroase, însoţite de redoare articulară la nivelul membrelor (în special al extremităţilor), cu induraţia pielii la acest nivel;
- hipereozinofilie;
- hiper-γ-globulinemie;
- anemie aplastică;
- biopsia: infiltraţie perivasculară cu histiocite, eozinofile, limfocite, plasmocite.

2.4. Sindromul CREST se caracterizează prin asocierea:

- calcinoză subcutanată;
- fenomene Raynaud;
- afectare esofagiană;
- sclerodactilie;
- telangiectazie.

2.5. Boala mixtă (Sharp) a ţesutului conjunctiv este un sindrom "overlap" care combină elemente caracteristice pentru SSP, LES, dermatomiozită şi alte boli autoimune. Specifică este prezenţa de Ac faţă de un Ag nuclear sensibil la ribonuclează.

2.6. Forma severă cu evoluţie rapid progresivă şi moarte în cîţiva ani, prin afectare viscerală gravă.

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

3.1. Cu alte cauze de sindrom Raynaud şi afectare vasculară periferică:

- boală Raynaud;
- coastă cervicală;
- sindrom de scalen;
- traumatisme vibratorii;
- degerături;
- expunere la clorură de vinil;
- crioglobulinemie;
- aglutinine la rece.

3.2. Cu alte cauze de afectare reumatoidă (cînd afectarea articulară este precoce şi în prim-plan):

- artrită reumatoidă;
- LES;
- polimiozită/dermatomiozită.

3.3. Cu alte cauze de afectare viscerală (cînd aceasta este în prim-plan):

- fibroze pulmonare;
- HTA reno-vasculară, HTAP;
- cardiomiopatii;
- blocuri a-v;
- disfagie;
- malabsorbţie.

TRATAMENT

1. TRATAMENTUL GENERAL

- evitarea expunerii la frig, în special a mîinilor şi picioarelor, prin folosirea de îmbrăcăminte, încălţăminte şi mănuşi călduroase (eventual prevăzute cu baterii termice) în sezonul rece;
- interzicerea fumatului, precum şi a medicaţiei β-blocante şi ergotaminei (care precipită şi agravează fenomenele Raynaud);
- evitarea traumatizării extremităţilor (în special a degetelor) şi tratamentul prompt al oricărei infecţii la acest nivel;
- utilizarea de creme emoliente pentru înmuierea pielii indurate;
- terapie ocupaţională pentru a menţine funcţionalitatea mîinilor.

N.B. Fizioterapia şi imobilizarea în aparat gipsat au valoare redusă în prevenirea deformărilor.

2. AMELIORAREA FLUXULUI SANGUIN

2.1. Tratamentul vasodilatator are ca scop ameliorarea fluxului sanguin periferic, în special la nivelul microcirculaţiei cutanate:

2.1.1. Vasodilatatoarele administrate pe cale generală au un efect temporar, permiţînd vindecarea unor ulceraţii cutanate:

- per os: RESERPINĂ, GUANETIDINĂ, METIL-DOPA, NIFEDIPINĂ, PRAZOSINĂ;
- intraarterial: RESERIPINĂ, METIL-DOPA;
- intravenos: PROSTAGLANDINE (E_1 şi I_2);

Scanned with OKEN Scanner

2.1.2. **Vasodilatatoare topice**, administrate local, pentru ameliorarea circulației: NITROGLICERINĂ 1%.

2.2. Simpatectomia poate avea efecte favorabile, dar nu pe termen lung.

3. TRATAMENTUL DE AMELIORARE RHEOLOGICĂ

Vizează scăderea vîscozității plasmei (prin reducerea fibrinogenului) și ameliorarea deformabilității eritrocitare:

- DEXTRAN 40 în perfuzie i.v.;
- STANAZOL (anabolizant steroidian cu efect fibrinolitic) 1 cp = 5 mg/zi;
- PLASMAFEREZĂ;
- PENTOXIFILINĂ (ameliorează deformabilitatea eritrocitară);
- ASPIRINA și DIPIRIDAMOLUL vizează reducerea agregabilității plachetare.

4. ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDIENE

Pot ameliora sinovita, dar nu influențează evoluția afecțiunii, nici modificările cutanate. Medicația imunodepresivă este complet ineficientă.

5. TERAPIA ANTIFIBROTICĂ

° D-PENICILAMINA 250-750 mg/zi administrată în faza precoce, ar încetini progresia bolii, ameliorînd elasticitatea pielii; nu există dovezi certe asupra efectului favorabil asupra modificărilor viscerale; poate induce leucopenie, trombocitopenie, toxicitate renală, LES;

° COLCHICINA este utilizată în același scop (dar cu același efect discutabil);

° OESTROGEN-CICLOFENIL (efect favorabil prin scăderea producției de proteoglicani în țesutul conjunctiv).

6. TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

6.1. Tulburările de motilitate esofagiană (disfagia) beneficiază de METOCLOPRAMIDĂ.

6.2. Stricturile esofagiene necesită dilatație endoscopică, iar – în caz de reflux gastroesofagian – proceduri de reconstrucție chirurgicală.

6.3. Malabsorbția (prin suprainfecție bacteriană) se ameliorează la antibiotice orale: TETRACICLINĂ 2 g/zi sau METRONIDAZOL.

6.4. Volvulusul și stenozele impun tratament chirurgical.

6.5. Insuficiența cardiacă implică probleme deosebite, fiind refractară la cardiotonice.

6.6. Aritmiile se tratează fără particularități deosebite.

6.7. Fibroza pulmonară este netratabilă (numai infecțiile supraadăugate beneficiază de tratament).

6.8. HTA ar fi influențată mai ales de inhibitorii ECA.

6.9. IRC avansată beneficiază de metodele de supleere renală.

6.10. Leziunile cutanate beneficiază de antibiotice topice: ERITROMICINĂ, CLINDAMICINĂ.

Scanned with OKEN Scanner

62. DERMATOMIOZITA/POLIMIOZITA

DEFINIŢIE: afecţiune sistemică de etiologie necunoscută, caracterizată prin afectarea musculaturii striate prin procese inflamatorii nesupurative, dominate de infiltraţia limfocitară.

Termenul de polimiozită (PM) se utilizează atunci cînd afectarea nu atinge şi tegumentele; asocierea rashului cutanat caracteristic defineşte dermatomiozita (DM).

INCIDENŢĂ: maximă la sexul feminin (F/B = 2/1), în decadele 5-6 de vîrstă.

În 1/3 din cazuri, DM se asociază cu alte conectivite (AR, LES, boala mixtă a ţesutului conjunctiv, sclerodermia), iar în 1/10 din cazuri cu afecţiuni maligne.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică – *stare febrilă prelungită, cu prindere pluriviscerală:*

1.1.1. Manifestările musculare
- astenie musculară progresivă care cuprinde musculatura centurii pelvine şi a coapsei, ulterior muşchii centurii scapulare, cefei, făcînd dificilă ridicarea din poziţia şezîndă şi în genunchi, urcarea scărilor, pieptănatul etc.;
- atrofii musculare cu zone indurate (tardiv);
- disfagie-disfonie-disartrie (prin afectarea muşchilor faringelui şi laringelui);
- diminuarea (tardivă şi mai puţin pronunţată ca în afecţiunile musculare degenerative) a reflexelor osteotendinoase.

1.1.2. Manifestările cutanate (pot preceda sau urma pe cele musculare):
- eritem liliachiu, heliotrop (cuprinzînd în general zonele descoperite): periorbitar ("în ochelari"), pe nas şi obraji ("în fluture"), frunte, gît;
- edem periorbitar şi uneori la nivelul feţei şi membrelor;
- telangiectazii periunghiale.

1.1.3. Manifestările articulare
- artrită acută sau subacută tranzitorie;
- artrită de tip "reumatoid" cu evoluţie cronică, deformantă.

1.1.4. Manifestările cardiovasculare
- fenomene Raynaud;
- miocardite cu tulburări de ritm şi de conducere, tulburări de repolarizare, insuficienţă cardiacă.

1.1.5. Manifestările pulmonare
- dispnee (prin afectarea muşchilor respiratori şi fibroză pulmonară);
- embolii pulmonare.

1.1.6. Alterările biologice
- VSH accelerată;
- leucocitoză (în formele acute);
- sindrom de miocitoliză (CPK, aldolaza, TGO, LDH);
- hipercreatinemie + hipercreatinurie.

1.1.7. Alterările electromiografice
- potenţiale polifazice;
- fibrilaţie şi potenţiale de acţiune cu frecvenţă mare.

1.2. Confirmarea diagnosticului

Biopsia musculară (de obicei din muşchii proximali) evidenţiază:
- necroza fibrelor musculare;
- infiltrate inflamatorii.

2. DIAGNOSTICUL FORMEI CLINICE

2.1. Polimiozita primară idiopatică (forma tipică).

2.2. Polimiozita adultului (debut insidios, cu artromialgii şi astenie progresivă).

2.3. Dermatomiozita asociată cu neoplazii: tumori solide (pulmon, sîn, tub digestiv etc.) sau sindroame mieloproliferative.

2.4. PM/DM a copilului, clinic cu anorexie şi contracturi musculare, cu evoluţie rapid progresivă, gravă.

2.5. DM asociată cu alte colagenoze (sindromul de suprapunere "overlap").

Scanned with OKEN Scanner

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL (cu alte afecţiuni cu interesare miopatică)

3.1. Distrofia musculară progresivă (evoluînd fără remisiuni, fără eficienţă a corticoterapiei, fără coafectarea musculaturii gîtului, faringelui şi laringelui).

3.2. Trichinoza (evoluînd cu febră, hipereozinofilie, biopsia musculară transînd diagnosticul prin evidenţierea parazitului).

3.3. Alte colagenoze (LES, SD)

3.4. Miopatia tireotoxică (context sugestiv)

3.5. Miopatia cortizonică

3.6. Sindroamele paraneoplazice (în special în cancerul pulmonar)

TRATAMENT

Scop: stoparea evoluţiei afecţiunii şi refacerea capacităţii funcţionale.

1. TRATAMENTUL ANTIINFLAMATOR

1.1. Corticoterapia constituie tratamentul cel mai eficient: PREDNISON 1-2 mg/kgc/zi, ameliorarea simptomatologiei survenind în 1-4 săptămîni sau chiar mai mult; după ameliorarea clinică, se va reduce doza foarte lent (cu 5 mg la 4 săptămîni), controlînd forţa musculară, EMG şi enzimele serice pentru a surprinde la timp eventuale recăderi (monitorizarea CPK nu este utilă în cazul corticoterapiei, aceasta reducînd CPK prin scăderea directă a activităţii creatinkinazei, independent de efectul antiinflamator); cînd se ajunge la 40 mg/zi se poate trece la schema alternativă (80 mg la 2 zile). Dozele masive (1000 mg/zi × 3-5 zile) pot fi încercate în cazurile refractare (pulse-therapy).

Corticoterapia se continuă timp de minimum 2 ani, cu încercări de a opri tratamentul în cazurile stabile (pentru a testa tendinţa la recădere).

Dintre efectele secundare bine cunoscute ale corticoterapiei de lungă durată, subliniem miopatia cortizonică, a cărei apariţie poate preta la confuzie cu recăderea (EMG, CK, biopsia musculară permit diagnosticul).

1.2. Imunodepresivele citotoxice

- AZATHIOPRINA 2,5-3,5 mg/kgc/zi, divizată în 2 prize zilnice;
- CICLOFOSFAMIDA şi METOTREXATUL pot fi de asemenea utile.

Indicaţii:

- cazurile severe (asocierea permite reducerea dozei de Prednison);
- eşec al corticoterapiei sau imposibilitate de a reduce doza;
- recăderi frecvente.

Precauţie: monitorizare sanguină săptămînală, cu suprimarea administrării drogului citotoxic la următoarele valori-prag:

- GA = 3000/mm³
- PMN = 1800/mm³
- Ly = 750/mm³
- Tr = 125.000/mm³
- Hb < 12 g/dl (semn de eficacitate).

2. PLASMAFEREZA poate fi încercată în cazurile refractare.

3. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

3.1. Repausul la pat este necesar în formele acute; prelungirea repausului pe lungi perioade de timp este însă nocivă, deoarece favorizează osteoporoza, pneumoniile hipostatice, flebitele, atrofia musculară, psihoza de inactivitate etc.

3.2. Dieta va fi hiposodată atît timp cît doza de Prednison depăşeşte 20 mg/zi şi hiperproteică în perioada acută.

3.3. Mobilizarea progresivă, kinetoterapia, la nevoie şi **fizioterapia**, sunt necesare recuperării motorii.

N.B. Urmărirea pacienţilor presupune şi o investigare anuală pentru depistarea unei neoplazii (mai ales la vîrstnici); tratamentul neoplaziei (dacă este posibil) poate rezolva miozita paraneoplazică.

Scanned with OKEN Scanner

63. SINDROMUL OVERLAP

DEFINIŢIE: boala mixtă a ţesutului conjunctiv a fost descrisă de Sharp et al. în 1972 drept un sindrom reumatic aparent distinct, asociat cu Ac specifici anti-nRNP (nuclear ribonuclear protein).

Diagnosticul unei afecţiuni depinde de cunoaşterea etiopatogeniei acesteia, precum şi de recunoaşterea unor caracteristici proprii bolii respective.

În cazul afectărilor autoimune ale ţesutului conjunctiv, nici unul dintre aceste criterii nu este îndeplinit; PR, LES, PM/DM şi SSP au etiologie necunoscută şi multe caracteristici clinice şi serologice comune: atingerea articulară, fenomenele Raynaud, prezenţa factorului reumatoid etc. Această situaţie a determinat elaborarea unor scoruri pentru afirmarea diagnosticului în PR, LES, PM.

Cazurile care îndeplinesc criterii pentru mai multe afecţiuni se încadrează în sindromul de suprapunere (overlap):

- asocierea LES/PR (1% din pacienţii cu LES au şi PR);
- asocierea SSP/DM (12% din pacienţii cu SSP au PM);
- asocierea LES/PM (10% din pacienţii cu LES au PM);
- asocierea LES/SSP – este mai dificil de evaluat.

INCIDENŢĂ: apare preponderent la femei (F/B = 4/1), cu o medie de vîrstă de 37 de ani; manifestările clinice la pacienţii cu Ac anti-nRPN se întîlnesc în proporţii variate:

- artrită-artralgii - 95%;
- fenomene Raynaud - 85%;
- hipomotilitate esofagiană - 67%;
- hipodifuziune alveolară - 67%;
- miozită - 63%;
- limfadenopatii - 39%;
- rash cutanat - 38%;
- modificări sclerodermice - 33%;
- febră - 33%;
- serozită - 27%;
- splenomegalie - 19%;
- hepatomegalie - 15%;
- coafectare renală - 10%;
- afectare neurologică - 10%.

Se remarcă raritatea afectărilor renale şi neurologice.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

- asocierea semnelor şi simptomelor "caracteristice" altor conectivite (LES, PM, DM, SSP), realizînd diverse sindroame overlap;
- titruri mari de Ac anti-nRPN (1:6400);
- absenţa Ac anti-ADN şi anti-Sm;
- probă terapeutică cu Prednison pozitivă (este foarte eficient).

N.B. Comparativ cu LES pur, în care atingerea renală este peste 70%, LES din cadrul overlap (+ Ac anti-nRPN) are atingere renală sub 10%.

TRATAMENT

- se folosesc corticoizi, AINS, mai rar citotoxice;
- fenomenele Raynaud, sclerodactilia, sclerodermia sunt de obicei rezistente la tratament;
- artrita este sensibilă la AINS şi doze mici de Prednison;
- polimiozita necesită PREDNISON 40-60 mg/zi pînă la obţinerea răspunsului clinic (în medie 6 săptămîni), după care se reduce progresiv pînă la doza de întreţinere (în medie 10 mg/zi);
- alveolita fibrozantă, din cauza tendinţei crescute de a evolua spre HTAP, impune un tratament agresiv şi precoce, de preferat asociind şi citotoxice corticoterapiei;
- coafectarea renală impune asimilarea cu LES şi tratament în consecinţă.

Scanned with OKEN Scanner

64. VASCULITELE

NOMENCLATURA ŞI DEFINIŢIA acceptate în prezent pentru vasculitele sistemice au la bază criteriul fundamental al mărimii vasului afectat (cel mai mic vas afectat şi nu cel mai mare), fiind adoptată prin Consensul de la Chapel Hill (*Jennette*, 1994) – (*Tabelul 64.1*).

OBSERVAŢII:

1. Afectarea vasculară este întîlnită şi într-o serie de afecţiuni disimune – LES, AR – care pot determina o afectare a vaselor mici prin depozite imune şi/sau crioglobuline (crioglobulinemie secundară). Afectarea vasculară secundară din aceste boli sistemice, împreună cu 1.4. şi 1.5. (v. *Tabelul 64.1*) mai sunt încadrate nosologic şi ca *vasculite prin hipersensibilizare*.

2. Numeroşi autori consideră că GNRP idiopatică de tip 3 (GN crescentică, cu necroză focală, pauciimună) reprezintă o formă de poliangeită microscopică, limitată exclusiv la nivel renal. Argumentele pentru această încadrare sunt de ordin patogenic (prezenţa anticorpilor ANCA), histologic şi clinic (manifestările fiind identice în cele două afecţiuni), precum şi evolutiv şi terapeutic (protocol similar bazat pe asocierea dintre corticoizi şi imunosupresoare în pulsterapie).

3. Patogenia manifestărilor clinice şi protocolul terapeutic similare, alături de prezenţa ca numitor comun a Ac ANCA, au determinat numeroşi autori (*Gaskin & Pusey*, 1998) să nu facă distincţie între granulomatoza Wegener, sdr. Churg-Stauss, poliangeita microscopică şi GNRP pauciimună, considerîndu-le generic ca vasculite ale vaselor mici ANCA asociate.

1. Vasculita vaselor mici (capilare, venule arteriole)

1.1. Granulomatoza Wegener – vasculită necrotică a vaselor mici şi medii, la care se asociază o inflamaţie de tip granulomatos localizată cu predilecţie la nivelul tractului respirator.

1.2. Sindromul Churg-Strauss – vasculită necrotică a vaselor mici şi medii, la care se asociază o inflamaţie de tip granulomatos; eozinofilia şi astmul sunt caracteristici definitorii.

1.3. Poliangeita microscopică – vasculită necrotică a vaselor mici şi medii non-granulomatoasă, fără depozite imune (pauciimună).

1.4. Purpura Henoch-Schönlein – vasculită necrotică, non-granulomatoasă, a vaselor mici, cu depozite imune de tip Ig A.

1.5. Crioglobulinemia esenţială – vasculită necrotică, non-granulomatoasă, a vaselor mici, cu depozite imune de tip crioglobuline, acestea fiind prezente şi în ser.

1.6. Angeita leucocitoclastică cutanată – angeită a vaselor mici (predominant capilare), afectînd exclusiv tegumentul (afectarea sistemică este absentă).

2. Vasculita vaselor medii (arteriolele nu sunt afectate)

2.1. Poliarterita nodoasă – vasculită necrotică a arterelor medii şi mici, pînă la nivelul arteriolei; glomerulonefrita este absentă.

2.2. Boala Kawasaki – boală afectînd acelaşi tip de vase ca şi PAN, asociată caracteristic cu afectarea limfatică cutaneo-mucoasă.

3. Vasculita vaselor mari (aorta şi ramurile sale)

3.1. Arterita cu celule gigante Horton – arterită granulomatoasă care afectează aorta şi ramurile mari, predominant carotida externă.

3.2. Arterita Takayashu – arterită granulomatoasă care afectează aorta şi ramurile mari.

Tabelul 64.1
Clasificarea vasculitelor sistemice

Scanned with OKEN Scanner

A. GRANULOMATOZA WEGENER ŞI POLIANGEITA MICROSCOPICĂ

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

Granulomatoza Wegener (GW) şi poliangeita microscopică (PAM) afectează acelaşi tip de vase (ambele constînd dintr-o vasculită necrotică a vaselor mici – vezi clasificarea de mai sus – şi de aceea prezintă numeroase caracteristici clinice comune). Oricare dintre simptomele poliangeitei microscopice poate surveni în granulomatoza Wegener, aceasta avînd în plus şi o serie de caracteristici distinctive, datorate prezenţei granuloamelor.

Manifestări de organ şi sistemice	%	
	GW	PAM
Tractusul respirator superior	> 90	< 30
Renal	90	100
Musculo-articular	70-80	60-70
Ocular	50-60	20-30
Sistemul nervos	50	15-20
Cutanat	50	40-50
Digestiv	10-20	40
Cardiac	< 15	< 15
Manifestări nespecifice (stare febrilă, pseudogripală)	50	20

Tabelul 64.2
Incidenţa afectării viscerale comparativ în GW şi PAM (conform Hamersmith Hospital, 1998)

1.1.1. Manifestările clinice specifice granulomatozei Wegener (rare în PAM)

Afectarea tractusului respirator superior:

- Clinic:
  - epistaxis, rinoree, obstrucţie nazală şi lacrimală, deformări ale cartilajului nazal "în şa" – simptome determinate de localizarea inflamaţiei şi a necrozei la nivel nazal şi/sau de obstrucţia ductului lacrimo-nazal şi a sinusurilor paranazale;
  - sinuzită, otită, afectarea acuităţii auditive;
  - afectarea laringelui → disfonie, hemoptizii şi obstrucţie subglotică;
  - tuse dispnee, durere toracică, hemoptizie – determinate de localizarea procesului inflamator granulomatos la nivel pulmonar.
- Radiologic: în parenchimul pulmonar se evidenţiază infiltrate ovalare, fără o delimitare netă, cu tendinţă la excavare; alte manifestări sunt secundare hemoragiilor alveolare (opacităţi difuze) sau infecţiilor pulmonare alveolo-bronşice; rareori este prezentă şi o pleurezie în cantitate redusă.

Afectarea granulomatoasă extrarespiratorie contribuie, alături de vasculita necrotică, la apariţia manifestărilor plurisistemice (vezi mai jos); granuloamele pot fi întîlnite la nivel renal (determinînd – alături de leziunile de vasculită necrotică – o GN rapid progresivă), cerebral, hipofizar (determinînd diabet insipid), parotide şi glande salivare (determinînd simptome similare sdr. Sjögren), prostatic, vertebral, tegumentar; mase inflamatorii granulomatoase pot fi localizate la nivel retroperitoneal, mediastinal, gingival şi orbitar.

1.1.2. Modificări clinice de vasculită sistemică a vaselor mici (caracteristici clinice comune GW şi PAM)

Manifestări nonspecifice:

- febră;
- inapetenţă;
- scădere în greutate;
- "stare de rău" ("stare pseudogripală").

Manifestări renale (tablou clinic de GN rapid progresivă):

- hematurie microscopică, excepţional macroscopică;
- proteinurie, rar nefrotică, dar peste 1 g/24h;
- cilindri hematici şi granulari;
- IRA;
- HTA (la mai puţin de 50% dintre pacienţi);
- PBR evidenţiază o GN crescentică, cu necroză focală şi segmentară, alături de un infiltrat inflamator interstiţial; glomerulonefrita este pauciimună.

Manifestări musculo-articulare:

- artralgii, excepţional artrită;
- mialgii.

Manifestări oculare:

- conjunctivită;
- episclerită;
- uveită;
- ulceraţii corneene;
- polinevrită optică;
- vasculită retiniană;
- obstrucţia ductului naso-lacrimal;
- afectarea orbitei.

Manifestări neurologice:

- *centrale*, cerebrale, manifestate prin deficite neurologice majore, convulsii, tulburări de conştienţă; CT şi RMN sunt utile deşi modificările nu sunt patognomonice; ex.

Scanned with OKEN Scanner

LCR evidenţiază pleiocitoza şi creşterea proteinorahiei;
- *periferice*, manifestîndu-se ca un sindrom mononeuretis multiplex, mai rar neuropatie senzorială.

Manifestări cutanate:
- purpură palpabilă;
- leziuni necrotice;
- hemoragii unghiale "splinter";
- infarcte ale patului unghial sau, mai rar, ale ţesuturilor moi ale extremităţilor;
- paniculită.

Manifestări ale tractusului digestiv:
- dureri abdominale;
- diaree;
- hemoragii cauzate de ulceraţiile şi purpura vasculară de la nivelul mucoasei intestinale;
- perforaţie intestinală (rar).

Manifestările cardiace sunt rare, atît în GW cît şi în PAN (< 15%), vasculita contribuind, alături de insuficienţa renală, la apariţia unor aritmii, a disfuncţiei miocardice sau a pericarditei.

Anomalii biologice:
- hematologice
  - anemie normocromă, ocazional feriprivă – secundară hemoragiilor alveolare sau gastro-intestinale
  - leucocitoză
  - trombocitemie
  - VSH şi proteina C reactivă crescute;
- biochimice
  - hipoalbuminemie
  - creşterea fosfatazei alcaline
  - retenţie azotată;
- imunologice
  - Ac ANCA prezenţi
  - hipergamaglobulinemie
  - CIC cu IgG/IgA crescute şi factor reumatoid prezent (1/3-1/2 din cazuri)
  - componentele complementului sunt normale;
- urinare
  - sediment activ, cu cilindri eritrocitari şi granulari
  - proteinurie non-nefrotică.

Alte investigaţii:
- angiografia renală vizualizează afectarea vaselor medii şi permite diferenţierea faţă de PAN;
- cu titlu de cercetare au mai fost propuse:
  - dozarea moleculelor de adeziune endotelială solubile ICAM-1 şi a receptorilor solubili pentru IL-2
  - detectarea cu gamma-camera a leucocitelor marcate cu Indiu.

1.2. Confirmarea diagnosticului

1.2.1. Diagnosticul de certitudine depinde de evidenţierea histologică a vasculitei necrotice a vaselor mici (şi a inflamaţiei granulomatoase pentru GW) prin biopsie renală, biopsie endoscopică a tractusului respirator superior, biopsia leziunilor nazale, rareori biopsia cutanată, a mucoasei intestinale sau a parenchimului pulmonar.

1.2.2. Afirmarea diagnosticului în absenţa dovezilor histologice de microvasculită necrotică – este posibilă în prezent (!): *Colegiul American de Reumatologie* a propus în 1990 patru criterii clinice pentru afirmarea diagnosticului de granulomatoză Wegener (Leavitt, 1990):

1° leziuni inflamatorii nazale (scurgeri nazale purulente sau hemoragice) sau orale (ulcere orale); utile în acest context sunt metodele imagistice – radiografia de sinusuri, CT şi mai ales RMN cranian care evidenţiază anomalii la nivel sinusal, nazal, otic şi oro-faringian în peste 90% din cazuri;

2° noduli, infiltrate sau cavităţi pulmonare la investigaţia imagistică toracică (Rx şi CT);

3° sediment urinar anormal şi retenţie azotată (tablou de GNRP);

4° evidenţierea histologică a infiltraţiei granulomatoase la nivel arterial sau periarterial.

Prezenţa a două sau mai multe criterii permite afirmarea diagnosticului cu o sensibilitate de 88% şi o specificitate de 92%.

N.B. În stabilirea diagnosticului pozitiv o utilitate deosebită o au şi anticorpii ANCA: evidenţierea acestora în contextul unei GNRP susţine diagnosticul de vasculită a vaselor mici cu o acurateţe de peste 90% (Rao, 1995), iar prezenţa lor în contextul clinic de vasculită sistemică este sugestivă pentru acelaşi diagnostic (Niles, 1991 şi Hagen, 1995) – sensibilitate 91% şi specificitate 99% la pacienţii cu boală activă (Rao, 1995). Ac ANCA cu specificitate pentru proteinaza 3 (c-ANCA) sunt prezenţi la 90% dintre pacienţii cu granulomatoză Wegener, în timp ce Ac ANCA cu specificitate pentru mieloperoxidază (p-ANCA) sunt prezenţi la sub 5% dintre bolnavi. Pacienţii cu poliangeită microscopică sau cu GN crescentică idiopatică se asociază cu ambele clase de anticorpi ANCA.

* Afectarea predominantă a tractusului respirator superior (clinic şi imagistic) + elemente clinice de vasculită sistemică + c-ANCA prezenţi ± leziuni histologice de vasculită necrotică a vaselor mici (de obicei PBR) = granulomatoză Wegener, chiar şi în absenţa evidenţierii granulomatozei.

* Elemente clinice de vasculită sistemică + GNRP + ANCA prezenţi (c sau p) + leziuni histologice de vasculită necrotică a vaselor mici (de obicei PBR) = poliangeită microscopică.

2. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

2.1. LES – anticorpi antinucleari prezenţi şi C3 scăzut

2.2. Crioglobulinemia – depozite imune evidenţiate bioptic perivascular, C3 scăzut, crioglobuline prezente în ser

Scanned with OKEN Scanner

2.3. Purpura Henoch-Schonlein – depozite imune de Ig A evidenţiate bioptic perivascular

2.4. Endocardita bacteriană cu GN – echo, hemoculturi, C3 scăzut

2.5. Boala ateroembolică microvasculară

TRATAMENT

În prezent sunt acceptate două protocoale pentru tratamentul GW şi al PAM: schema adoptată de US National Institute of Health şi cea utilizată de Hammersmith Hospital, ambele avînd la bază terapia cu agenţi alkilanţi şi Prednison.

1. PROTOCOLUL *US NIH* (Fauci, 1983)

1.1. Tratamentul de inducţie

° PREDNISON 1 mg/kgc/zi +

° CICLOFOSFAMIDĂ 2 mg/kgc/zi p.o.

N.B. La pacienţii cu debut fulminant se începe cu PREDNISON 2 mg/kgc/zi + CICLOFOSFAMIDĂ 4-5 mg/kgc/zi, timp de o săptămînă, ajustîndu-se ulterior doza în funcţie de numărul leucocitelor.

1.2. Tratamentul de întreţinere

o PREDNISONUL este menţinut la aceeaşi doză timp de 2 săptămîni, apoi se administrează în regim alternativ, reducîndu-se ulterior treptat pînă la 20 mg la 2 zile; această doză este de obicei atinsă după 6-12 luni, după care, dacă nu există elemente de activitate ale bolii, se opreşte treptat corticoterapia, menţinîndu-se numai ciclofosfamida;

o CICLOFOSFAMIDA se continuă în doză de atac – în condiţiile în care nu apar fenomene toxice şi numărul de leucocite nu scade sub 3000/mm³ – cel puţin un an după obţinerea remisiunii clinice, ulterior dozele reducîndu-se cu 25 mg la 2-3 luni.

2. PROTOCOLUL *HAMMERSMITH* (Gaskin & Pusey, 1998) – avînd în vedere riscurile considerabile ale ciclofosfamidei (direct proporţionale cu doza totală şi cu durata tratamentului), au fost propuse regimuri alternative de menţinere a remisiunii.

2.1. Tratamentul de inducţie

° PREDNISON 60 mg/zi +

° CICLOFOSFAMIDĂ 3 mg/kgc/zi p.o. (2 mg/kgc/zi la vîrste peste 55 de ani)

N.B. *a) în cazurile cu debut fulminant* (IRA care necesită dializă sau simptome clinice cu risc vital – hemoragie alveolară etc.) se practică tratamentul standard + PLASMAFEREZĂ 4 l/zi sau METIL-PREDNISOLON 1 g/zi × 3 zile; riscurile plasmaferezei: reacţii alergice, infecţii hematogene, hemoragii (prin depleţia factorilor plasmatici ai coagulării), infecţii; *riscurile metilprednisolonului i.v.:* infecţii, aritmii cardiace, HTA, DZ;

b) în cazurile cu vasculită a vaselor mici, fără afectare renală, cu simptome clinice modeste, se va prefera un regim terapeutic cu efecte secundare mai reduse: CICLOFOSFAMIDĂ i.v. + PREDNISON (sau AZATHIOPRINĂ + PREDNISON);

c) în cazurile refractare la tratamentul standard se pot încerca: Ac anti-limfocit T (policlonali sau anti-CD4, anti-CDw52), imunoglobuline i.v., CICLOSPORINĂ sau ETOPOSIDE 400 mg/săptămînă timp de 1 săptămînă/lună.

2.2. Tratamentul de întreţinere

o PREDNISONUL se administrează la fel ca în regimul *US NIH;*

o CICLOFOSFAMIDA se continuă în doza de atac timp de trei luni, apoi se înlocuieşte cu AZATHIOPRINĂ iniţial în aceeaşi doză, ulterior reducîndu-se treptat pînă la 1 mg/kgc/zi, timp de 1 an după obţinerea remisiunii clinice.

3. ALTERNATIVE TERAPEUTICE

3.1. Alternative la Ciclofosfamida p.o.

Dată fiind toxicitatea importantă a terapiei de lungă durată cu Ciclofosfamidă p.o. (schema *US NIH*) sau în cazurile refractare la tratament, au fost utilizate pentru inducţie şi alte droguri imunosupresoare:

° CICLOFOSFAMIDĂ i.v. – permite reducerea dozelor totale şi evită toxicitatea vezicală prin utilizarea MESNA (*vezi LES*); eficienţa pare similară cu administrarea p.o. la pacienţii cu afectare renală moderată (care nu necesită dializă), dar rata recăderilor ar fi mai mare; eficacitatea ar fi superioară în tratamentul poliangeitei microscopice şi al altor vasculite ANCA-pozitive faţă de GW; doza recomandată este de 15 mg/kgc sau de 0,75 mg/m² repetată în fiecare lună (la 2 săptămîni iniţial şi în funcţie de numărul GA) timp de 6 luni după obţinerea remisiunii (Nachman, 1996).

° METOTREXAT iniţial 0,3 mg/kgc/săptămînă p.o., ulterior crescîndu-se doza săptămînal (în funcţie de toleranţă) cu 2,5 mg, pînă se atinge doza de întreţinere de 20-25 mg/săptămînă; aceasta se continuă ca şi Ciclofosfamida p.o. în schema *US NIH*; efecte secundare: creşterea enzimelor hepatice, fibroză interstiţială, infecţii oportuniste cu *Pneumocystis carinii.*

° CICLOSPORINĂ 5 mg/kgc poate fi utilizată şi ca terapie de rezervă (în caz de eşec al schemelor clasice).

° IMUNOGLOBULINĂ i.v. 0.4/kgc/zi × 5 zile – ar putea fi aleasă în special ca terapie adjuvantă sau de rezervă în caz de eşec al schemelor clasice.

3.2. Cotrimoxazolul a fost propus ca terapie alter-

Scanned with OKEN Scanner

nativă în GW cu afectare renală moderată/absentă sau ca adjuvant al medicației imunosupresoare; utilitatea sa ar deriva din rolul potențial al infecției stafilococice în declanșarea GW (Stegeman, 1994); datele actuale susțin utilizarea acestui drog doar ca medicație adjuvantă (Gaskin & Pusey, 1998).

4. REZULTATE

Remisiunea completă poate fi obținută cu schemele terapeutice de mai sus în 70-80% din cazuri după un interval mediu de 9-12 luni (la o parte dintre pacienți – doar remisiune parțială).

Mortalitatea imediată este apreciată la 7-9% (mortalitatea la un an ≈ 20%), o contribuție importantă avînd-o infecțiile oprtuniste pe fondul imunosupresiei. Supraviețuirea la 5 ani este în prezent de cca 60% (indiferent de forma de debut), iar supraviețuirea în dializă nu este afectată (mortalitate similară cu alte etiologii).

Recăderile survin la 30-50% dintre pacienți, în medie după 2,2 ani. Incidența recăderilor scade după inițierea dializei. Anticorpii c-ANCA se asociază cu o frecvență mai mare a recăderilor decît cei p-ANCA, iar creșterea titrului ANCA poate preceda un episod de recădere.

Leziunile ireversibile ale diferitelor organe survin la majoritatea pacienților (86%): pierderea acuității auditive și vizuale, deformări ale nasului, stenoza căilor aeriene superioare, fibroză pulmonară, cea mai frecventă afectare cronică rămînînd insuficiența renală (peste 75% din cazuri). Complicațiile iatrogene apar în cca 42% din cazuri (Hoffman, 1992).

Inițial, ameliorarea funcției renale este obținută în 2 luni la peste 70% dintre pacienții tratați agresiv (prednison + ciclofosfamidă + metil-prednisolon/plasmafereză), chiar și atunci cînd creatinina în momentul prezentării la medic depășește 500 µmol/l (Gaskin & Pusey, 1998). Recuperarea prin dializă este posibilă și în cazurile în care PBR evidențiază o proporție importantă (> 75%) de crescent (Andrassy, 1991). Ulterior, pacienții care răspund favorabil (vezi factorii de prognostic negativ mai jos) și nu prezintă recăderi vor avea o funcție renală stabilă, creatinina plasmatică medie fiind în jur de 200-250 µmol/l.

Factorii de prognostic negativ:

- vîrsta înaintată;
- prezența bolii renale;
- prezența hemoragiilor alveolare;
- gradul retenției azotate – un nivel al creatininemiei sub 250 µmol/l fiind asociat cu o mortalitate redusă;
- absența ameliorării renale după 2 săptămîni de tratament (valori ale creatininemiei peste 200 µmol/l) sau imposibilitatea recuperării funcției renale pentru a permite întreruperea terapiei de susținere renală.

B. SINDROMUL CHURG-STRAUSS

DEFINIȚIE: vasculită rară, de tip necrotic a vaselor mici și medii, la care se asociază o inflamație de tip granulomatos; eozinofilia, infiltratele tisulare cu eozinofile și astmul sunt caracteristici definitorii.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumția diagnostică

1.1.1. Manifestările clinice survin de obicei în a II-a și a III-a decadă de vîrstă, fiind deseori precedate de o fază prodromală, de atopie:

Manifestările respiratorii – sunt cele mai frecvente și caracteristice și pot preceda (în medie cu 8-10 ani) celelalte manifestări ale vasculitei sistemice (în 40% din cazuri):

- rinită alergică, polipi nazali;
- astm;
- infiltrate pulmonare tranzitorii, hemoragie alveolară;
- pleurezie cu hipereozinofilie în lichidul pleural.

Alte manifestări sistemice sunt similare cu cele descrise la vasculitele vaselor mici și PAN, organele afectate cu predilecție fiind:

- pielea: teste alergice pozitive, purpură palpabilă, eritem maculo-papular, leziuni hemoragice și noduli subcutanați pe fețele de extensie ale brațelor și picioarelor;
- cordul: coronarită, infiltrate eozinofilice miocardice (exprimate clinic prin aritmii și disfuncție sistolică), pericardită;
- sistemul nervos: mononeuritis multiplex (75% din cazuri), nevrită optică, afectare cerebrală;
- aparatul locomotor: mialgii, poliartrită migratorie;
- tractul gastrointestinal: dureri abdominale, hemoragii, diaree, colită.

Afectarea renală (85%): sediment activ cu hematurie și cilindri granulari și/sau retenție azotată; histologic, leziunea dominantă este reprezentată de GNFS.

1.1.2. Manifestările paraclinice

- eozinofilie (> $1,5 \times 10^3$) – survine la toți pacienții cu sindrom Churg-Strauss;
- infiltrate tisulare eozinofilice (eozinofilia pulmonară poate fi evidențiată prin lavaj bronho-alveolar);
- anemie normocromă, normocitară;
- leucocitoză;
- niveluri crescute de IgE;
- complexe imune circulante cu IgE;
- hipergamaglobulinemie;

Scanned with OKEN Scanner

- factor reumatoid prezent;
- prezența anticorpilor de tip p-ANCA = vasculita ANCA-asociată;
- angiografia renală sau hepatică evidențiază anevrisme similare cu cele descrise în PAN;
- probe ventilatorii caracteristice de obstrucție bronșică.

1.2. Confirmarea diagnosticului

Diagnosticul de certitudine este oferit doar de **biopsia pulmonară** care evidențiază:

1. infiltrate eozinofilice;
2. necroză;
3. vasculită a vaselor mici (inflamație cu eozinofile și celule gigante);
4. granuloame perivasculare sau interstițiale;
5. adenopatie eozinofilică.

Deoarece biopsia pulmonară chirurgicală este adesea greu de obținut, au fost elaborate ***criterii ARA pentru diagnosticul pozitiv al sdr. Churg-Strauss*** (Masi, 1990):

1) astm (sau antecedente de wheezing);
2) eozinofilie > 10%;
3) mono- sau polineuropatie;
4) opacități pulmonare (Rx) migratorii sau tranzitorii;
5) anomalii ale sinusurilor paranazale;
6) evidențiere bioptică (biopsie musculo-cutanată sau renală) a infiltratelor eozinofilice perivasculare.

Prezența a cel puțin 4 criterii ar permite diagnosticul.

PARTICULARITĂȚI TERAPEUTICE

- 80% din cazuri (Guillevin, 1992) răspund favorabil la PREDNISON 0,5-1,5 mg/kgc/zi × 6-12 săptămîni (sau pînă la dispariția simptomelor); doze mai mari pot fi utilizate la pacienții cu manifestări de vasculită sistemică (în special la cei cu afectare cardiacă, neurologică sau renală);
- monitorizarea tratamentului se face clinic și prin urmărirea numărului de eozinofile, a sindromului inflamator și a titrului ANCA;
- recăderile sunt rare, de aceea tratamentul poate fi oprit;
- rar se impune o *terapie de menținere* cu doze mici de PREDNISON ± AZATIOPRINĂ (pentru a minimaliza doza de corticoizi și efectele de lungă durată ale acestora);
- steroizii topici sunt utili în controlul bronhospasmului;
- la pacienții cu afectare neurologică severă și/sau cardiacă și/sau renală se recomandă asocierea de AZATHIOPRINĂ sau CICLOFOSFAMIDĂ sau PLASMAFEREZĂ sau IMUNOGLOBULINĂ i.v.
- **prognosticul** este influențat favorabil de tratament și de severitatea vasculitei: în prezent, supraviețuirea la 5 ani este apreciată la 62% (fiind în medie de peste 9 ani);
- cauzele principale de deces sunt: insuficiența cardiacă, insuficiența renală, hemoragia cerebrală și hemoragiile gastrointestinale.

C. POLIARTERITA NODOASĂ

DEFINIȚIE: atingere vasculară multiplă caracterizată histologic printr-un proces de panarterită cu celule inflamatorii de fază acută și necroză fibrinoidă care afectează arterele de calibru mediu; leziunile pot fi focale (localizate la anumite porțiuni ale arterei), determinînd ocluzie cu ischemie și infarctizarea țesuturilor subiacente, și/sau segmentare (leziunea nu cuprinde în totalitate peretele arterial), determinînd anevrisme și hemoragii.

INCIDENȚA: 0,5‰ cazuri noi/an (vîrsta medie de debut = 45 ani, B/F = 2/1).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumția diagnostică

1.1.1. Manifestările clinice plurisistemice

Manifestările generale:

- febră;
- inapetență;
- scădere în greutate;
- "stare de rău" ("stare pseudogripală").

Manifestările viscerale – sunt legate de infarctizarea/hemoragia tisulară sau de disfuncția sistemică a diverselor organe:

- neurologice (80%):
  - mononeuritis multiplex
  - afectare centrală (convulsii, hemiplegii, sindrom cerebelos, afectarea conștienței)
  - afectare oculară
  - neuropatie periferică senzorială;
- osteo-articulare și musculare (65%):
  - artromialgii
  - artrită neerozivă;
- gastrointestinale (50%):
  - dureri abdominale
  - abdomen acut prin necroză mezenterică;
- cardiace (50%):
  - HTA
  - coronarită
  - aritmii
  - insuficiență cardiacă
  - pericardită;
- cutanate:
  - rash, erupție maculo-papuloasă, eritem polimorf
  - leziuni necrotice

Scanned with OKEN Scanner

- noduli subcutanaţi
- sindrom Raynaud.

1.1.2. **Anomaliile biologice**

- sindromul inflamator – este similar cu cel descris la vasculitele vaselor mici, cu excepţia faptului că Ac de tip ANCA sunt de obicei absenţi;
- anemie;
- anomalii ale funcţiei hepatice (asociere cu virusul hepatitei B în peste 50% din cazuri!);
- anomalii ale funcţiei renale (hematurie şi retenţie azotată modestă).

1.2. Confirmarea diagnosticului – necesită demonstrarea afectării vaselor medii:

1.2.1. **Arteriografia renală sau hepatică** – anevrisme şi stenoze multiple ale arterelor medii.

1.2.2. **Biopsiile tisulare** (musculare şi renale) – necroză fibrinoidă a tunicilor peretelui arterial şi reacţie inflamatorie importantă perivasculară; ocazional, pot fi observate anevrisme; PBR evidenţiază în plus leziuni de tip ischemic cu fibroză perivasculară, atrofie tubulară şi infarcte renale, excluzînd în acelaşi timp vasculita vaselor mici.

2. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL poate fi uneori dificil; cel mai frecvent vor fi luate în discuţie:

- febra de altă cauză;
- LES sau alte conectivite;
- poliangeita microscopică;
- abdomenul acut chirurgical.

PARTICULARITĂŢI TERAPEUTICE

Terapia optimă în PAN nu este încă precizată:

- cazurile de PAN cu virus HBV asociat pot fi tratate cu α-INTERFERON + VIDARABINĂ sau LAMIVUDINĂ, eventual PLASMAFEREZĂ;
- corticoterapia este benefică la o parte dintre pacienţi, răspunsul fiind observat în primele trei luni, dar este rar utilizată în monoterapie (procent important de cazuri corticorezistente, riscul efectelor secundare ale terapiei de lungă durată) – doar la cei cu funcţie renală normală sau uşor afectată şi stabilă, cu simptome extrarenale modeste (absenţa infarctelor tisulare şi a manifestărilor neurologice); *doza de atac* este de 1 mg/kgc/zi;
- pacienţii corticorezistenţi, corticodependenţi, cu insuficienţă renală importantă, infarcte intestinale, mononeuritis multiplex, vor fi trataţi cu o combinaţie de steroizi şi ciclofosfamidă (plasmafereză), fiind utilizat acelaşi regim ca la vasculitele mici;
- HTA, avînd ca patogenie stimularea ischemică a SRAA, se vor utiliza inhibitori ECA (deşi riscul precipitării IRA este similar cu cel din stenoza bilaterală a arterei renale).

Rezultate:

- prognosticul PAN netratate este grav, cu supravieţuire de cca 50% la 1 an şi 15% la 5 ani; sub tratament, supravieţuirea la 5 ani este de 80% (Guillevin, 1992);
- principalele cauze de mortalitate şi morbiditate sunt reprezentate de IRC, infarcte mezenterice, cerebrale, miocardice, hemoragii datorate rupturilor anevrismelor;
- implicarea vasculară poate afecta funcţionalitatea unui anumit teritoriu chiar şi atunci cînd boala a încetat să fie activă (progresia IRC cauzată de arterioloscleroză).

D. PURPURA HENOCH-SCHONLEIN

DEFINIŢIE: vasculită a vaselor mici caracterizată clinic prin purpură/rush cutanat, colică abdominală, dureri articulare şi glomerulonefrită – simptome determinate de depunerea tisulară a complexelor imune ce conţin IgA.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

1.1.1. **Manifestările clinice** survin mai ales la copii şi tineri, instalîndu-se adesea după o infecţie a tractului respirator superior, alţi factori precipitanţi fiind cei alimentari.

Manifestările cutanate:

- leziuni iniţiale de tip rush urticarian;
- ulterior – purpură vasculară simetrică afectînd picioarele şi braţele, cu durată de 2-4 săptămîni.

Manifestările articulare (2/3 din cazuri):

- artralgii tranzitorii la nivelul coatelor şi genunchilor, neinfluenţate de tratamentul cu salicilaţi;
- artrita este absentă, articulaţiile nefiind distruse de procesul inflamator.

Manifestările digestive:

- dureri abdominale colicative;
- greaţă, vărsături;
- hematemeză şi/sau melenă;
- (rareori) invaginaţie intestinală;
- enteropatie cu pierdere de proteine.

Manifestarile renale (prezente la 50-70% dintre pacienţi) – sunt cele mai caracteristice sindromului nefritic:

- hematurie;
- proteinurie (rar nefrotică);

Scanned with OKEN Scanner

- oligurie;
- retenţie hidro-salină, edeme, HTA;
- diminuarea filtrării glomerulare cu retenţie azotată, rar IRA.

Glomerulonefrita este precedată întotdeauna cu 1-4 săptămîni de două dintre manifestările majore ale bolii (cutanate, articulare, digestive), dar nu se corelează cu severitatea manifestărilor sistemice, extrarenale. GN severă, cu un caracter rapid progresiv survine doar la 5% din pacienţii cu purpură Henoch-Schönlein. PBR evidenţiază GNMs cu depozite de IgA sau GNFS cu depozite de IgA; leziunile crescentice pot fi prezente în proporţii variabile, determinînd o evoluţie mai severă.

Manifestările neurologice (de obicei tranzitorii):

- cefalee;
- modificări comportamentale;
- afectare centrală cu hemiplegie, afazie, ataxie, convulsii, modificări EEG;
- polineuropatie periferică.

1.1.2. Anomaliile biologice:

- teste de coagulare normale (!);
- trombocite normale calitativ şi cantitativ (!);
- IgA serice crescute, CIC crescute predominant cu IgA.

1.2. Diagnosticul pozitiv şi diferenţial – Criteriile ARA:

- ❑ vîrsta ≤ 20 ani la debut;
- ❑ purpură palpabilă;
- ❑ durere abdominală acută;
- ❑ evidenţierea histologică a granulocitelor în peretele vaselor mici;
- ❑ PBR caracteristică (vezi mai sus).

Prezenţa a minimum două criterii ar stabili diagnosticul de purpură Henoch-Schönlein cu o sensibilitate de 87% şi specificitate de 88% (Mills, 1990).

2. EVOLUŢIA

Este în general benignă, cu tendinţă la remisiuni spontane şi recăderi.

Evoluţia şi prognosticul pe termen lung sunt în exclusivitate determinate de prognosticul şi gradul afectării renale.

Criterii de prognostic negativ pentru evoluţia progresivă spre IRC stadiul terminal (Haycock, 1998):

- ❖ proteinuria importantă persistentă;
- ❖ retenţia azotată şi HTA de debut;
- ❖ sindrom nefrotic/nefritic la debut;
- ❖ evidenţierea formaţiunilor crescent la PBR şi extinderea (procentul glomerulilor afectaţi);
- ❖ evidenţierea proliferării celulare mesangiale la PBR.

TRATAMENT

1. MĂSURILE GENERALE

- majoritatea cazurilor evoluează benign spre remisiune spontană şi, în consecinţă, *nu necesită tratament specific*;
- tratamentul infecţiilor bacteriene asociate, declanşatoare, cu antibiotice (RIFAMPICINA poate fi utilizată avînd şi proprietăţi imunosupresoare, ceea ce ar influenţa prognosticul renal);
- monitorizarea TA şi a balanţei hidro-electrolitice;
- combaterea durerii cu analgezice;
- transfuziile pot fi necesare în cazul hemoragiilor digestive.

2. TRATAMENTUL MANIFESTĂRILOR EXTRARENALE

– măsurile generale pot fi suficiente, dar 30-50% dintre pacienţi necesită tratament cu glucocorticoizi, cu ameliorarea simptomelor de la debutul terapiei: dispariţia durerilor abdominale şi articulare, diminuarea purpurei, prevenirea invaginaţiei intestinale. Alternativ, se poate administra factor XIII (Utani, 1991).

3. TRATAMENTUL AFECTĂRII RENALE

- pacienţii cu afectare renală moderată nu necesită tratament specific;
- pacienţii cu sindrom nefrotic sau nefritic impun PBR; se va iniţia tratamentul doar atunci cînd leziunile de tip crescent sunt evidenţiate la peste 50% dintre glomeruli sau atunci cînd GN este de tip mesangiocapilar (clasele IV-VI în clasificarea ISKDC-1977), deoarece doar în aceste cazuri prognosticul este negativ; de asemenea, tratamentul patogenic poate fi iniţiat în cazurile cu proteinurie şi hipoalbuminemie severe; tratamentul cu steroizi p.o. şi imunosupresoare nu a fost însă asociat cu un beneficiu evident;
- pacienţii cu GNRP se vor trata ca şi cei cu GNRP idiopatică; a fost propusă administrarea de pulsuri de METIL-PREDNISOLON 600 mg/m² × 3 zile consecutiv, urmat de PREDNISON 1 mg/kgc/zi × 3 luni; dacă pulsurile nu vor fi urmate de ameliorarea funcţiei renale, se practică PLASMAFEREZA (5-10 schimburi a cite 100 ml/kgc) şi se adaugă CICLOFOSFAMIDĂ 3 mg/kgc/zi p.o. × 8 săptămîni; alternativ, a mai fost propusă IMUNOGLOBULINA i.v. într-o schemă similară celei utilizată în terapia GN cu IgA;
- pacienţii cu deteriorare tardivă a funcţiei renale vor fi trataţi conservator.

Scanned with OKEN Scanner

E. CRIOGLOBULINEMIA MIXTĂ

DEFINIŢIE: afecţiune determinată de prezenţa în sînge a Ig care precipită la rece (crioglobuline).

CLASIFICARE:

Tipul I – crioglobulina este monoclonală; survine la pacienţii cu mielom multiplu, gammapatie monoclonală benignă, boală Waldenström.

Tipul II – crioglobulina este mixtă, policlonală, existînd mn. 2 imunoglobuline componente: una policlonală, din clasa IgG, şi cealaltă monoclonală, de obicei din clasa IgM, direcţionată împotriva IgG policlonale; survine de obicei ca o consecinţă a unei patologii limfoproliferative.

Tipul III – este mixtă, policlonală, ambele componente (IgG şI IgM) fiind policlonale; tipul III survine de obicei în colagenoze, infecţii, hepatită virală C.

Circa 60-75% din crioglobulinemii survin în cadrul unor afecţiuni primitive: colagenoze, afecţiuni limfoproliferative, infecţii, afecţiuni hepatobiliare. Restul de 25-30% au fost considerate iniţial (pînă în anii '90) esenţiale, etiologia nefiind posibil de precizat; totuşi, recent, la marea majoritate (95%) a crioglobulinemiilor esenţiale a fost evidenţiat virusul hepatitei C (80% Ac anti-VHC şi 95% ARN-VHC). Reciproc, crioglobulinele sunt prezente la peste 50% din pacienţii cu hepatită cronică cu virus C faţă de sub 5% la cei cu hepatită cronică de etiologie non-virală sau non-autoimună (Lunel, 1994). Astfel, în prezent, crioglobulinemia mixtă este considerată ca fiind în principal secundară infecţiei cu virus hepatitic C.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia diagnostică

- debut la vîrsta de 40-50 ani;
- **manifestări extrarenale** (de vasculită sistemică a vaselor mici):
  - cutanate: purpură palpabilă, urticarie, livedo reticularis, ulcere cutanate
  - neuropatie periferică
  - artralgii
  - afectare intestinală şi hepatică
  - limfadenopatie şi hepatosplenomegalie;
- **manifestări ale sindromului de hiperviscozitate:**
  - tromboze arteriale digitale cu gangrenă consecutivă
  - fenomene Raynaud
  - afectare centrală neurologică tranzitorie
  - insuficienţă cardiacă;
- **afectarea renală** este de tip GNMC, evidenţiindu-se de asemenea o vasculită necrotică a vaselor mici şi trombi intramurali cu compoziţie similară cu cea a criglobulinelor circulante; simptomele survin la cîţiva ani după manifestările extrarenale, afectînd 50% din subiecţii cu crioglobulinemie mixtă (tipul III mai frecvent decît tipul II); clinic, GN crioglobulinemică se manifestă prin:
  - sindrom nefritic (hematurie macroscopică + proteinurie + HTA + retenţie azotată)
  - IRA acută oligurică
  - proteinurie izolată însoţită de hematurie microscopică şi retenţie azotată modestă
  - (rar) proteinurie nefrotică
  - anomalii urinare asimptomatice;

  N.B. Afectarea renală este mai severă atunci cînd şi manifestările extrarenale sunt mai extensive (vasculită sistemică severă). Evoluţia afectării renale decide prognosticul, evidenţiindu-se următoarele situaţii, indiferent de gravitatea tabloului clinic de debut:
  1. remisiune spontană, stabilă (30% din cazuri)
  2. remisiune spontană urmată de recăderi ulterioare similare ca tablou clinic, dar fără evoluţie spre IRC
  3. retenţie azotată modestă, persistentă, neprogresivă
  4. progresie spre IRC stadiul terminal (10% din cazuri)
- **anomaliile biologice:**
  - sindrom inflamator
  - crioglobuline prezente
  - factor reumatoid (IgM) prezent
  - C_{1q}, C_4, CH_{50} extrem de scăzute, C_3 scăzut, C_5-C_9 crescute
  - Ac anti-VHC prezenţi la peste 90% dintre pacienţi.

1.2. Confirmarea diagnosticului se bazează pe evidenţierea crioglobulinelor în plasmă şi în peretele vaselor mici (biopsie cutanată sau renală), a factorului C_4 (C_3) scăzut şi a infecţiei cu VHC.

PARTICULARITĂŢI TERAPEUTICE

- crioglobulinemiile secundare vor evolua favorabil sub tratamentul specific al bolii de bază (LLC, colagenoze);
- crioglobulinemiile mixte (tip II şi III) "esenţiale", dată fiind etiologia legată de hepatita C, vor fi tratate cu α-INTERFERON 3 mil UI × 3/săptămînă × 6 luni;
- în crioglobulinemiile cu manifestări sistemice severe (necroze digitale, manifestări neurologice) sau afectare renală de tip sindrom nefritic acut + IRA se va administra METIL-PREDNISOLON 1 g/zi × 3 zile consecutiv, urmat de PREDNISON 1 mg/kgc/zi × 4-6 luni şi CICLOFOSFAMIDĂ 2 mg/kgc/zi p.o. × 3-4 luni; cazurile extrem de severe impun PLASMAFEREZĂ; riscurile acestei terapii imunosupresive agresive sunt legate de:
  - stimularea replicării hepatice a virusului hepatitic C
  - exacerbarea unui limfom non-Hodgkin, latent, preexistent.

Scanned with OKEN Scanner

65. ARTRITA REUMATOIDĂ

DEFINIŢIE: afecţiune inflamatorie cronică nesupurativă simetrică, de cauză necunoscută, cu deformări şi distrucţii articulare şi periarticulare progresive, pînă la incapacitate funcţională, asociate adesea cu manifestări viscerale extraarticulare.

INCIDENŢĂ: 1% din populaţia generală.

RAPEL ETIOPATOGENIC

Etiopatogenia artritei reumatoide (AR) rămîne neclară:

I. **Predispoziţia genetică** este argumentată de:

1) agregarea familială a cazurilor;
2) concordanţa 30% la gemenii monozigoţi faţă de 9% la gemenii dizigoţi;
3) studiul markerilor genetici indică predispoziţie pentru:
   - grupa sanguină AB IV
   - grupele de histocompatibilitate HLA CW_3 şi DW_4.

II. **Ipoteza infecţioasă** susţine declanşarea afecţiunii de către virusuri lente care ar iniţia o boală cu autoîntreţinere.

III. **Ipoteza imunologică** este argumentată de:

1. prezenţa de Ac specifici:
   a) factorii reumatoizi (FR), evidenţiabili prin reacţia Waaler-Rose: serul bolnavilor cu AR aglutinează hematiile de oaie sensibilizate cu doze infraaglutinante de antiser specific preparat pe iepure, deoarece conţin macroglobuline IgM ce se comportă ca Ac anti-γ-globulinici
   b) Ac anti-nucleari (AAN) aparţinînd grupului IgM (spre deosebire de LES, unde AAN aparţin grupului IgG)
   c) Ac anti-perinucleari, anti-mitocondriali, anti-tisulari (anti-musculari, anti-tiroidieni);
2. proliferarea limfo-plasmocitară la nivelul membranei sinoviale;
3. γ-globulinele crescute în sînge şi lichidul sinovial;
4. scăderea complementului în lichidul sinovial;
5. asocierea frecventă cu alte boli autoimune (LES, tiroidită Hashimoto, sdr. Sjögren, hemocitopenii autoimune);
6. eficienţa terapeutică a corticoizilor.

Iniţierea procesului imun, sub acţiunea unor factori etiologici multipli (în mare parte necunoscuţi) s-ar produce printr-un dublu mecanism (ipoteza Hollander):

1º Moleculele IgG alterate structural ar deveni antigenice (auto-Ag), determinînd sintetizarea de auto-Ac IgM (factori reumatoizi) la nivelul membranei sinoviale (posibil şi a organelor limfoide), cu formare consecutivă de complexe imune FR-IgG; acestea ar precipita în lichidul sinovial, fiind fagocitate atît de către celulele fagocitare din membrana sinovială (sinoviocite A), cît şi de PMN şi macrofagele migrate din vasele sanguine (ragocite). Fagocitoza ar declanşa activarea sistemului lizosomal, cu distrugerea consecutivă a acestor celule şi eliberarea de enzime lizosomale cu efect inflamator şi de eroziune articulară.

2º Alterarea constituenţilor articulari (colagen, cartilaj, fibrinogen, nucleoproteine, ADN) sub acţiunea unor factori agresivi ar conferi acestor constituenţi proprietăţi antigenice, declanşînd astfel formarea de auto-Ac şi, consecutiv, reacţia Ag-Ac-Complement; PMN (atrase de către factorii chemotactici rezultaţi din activarea complementului) ar fagocita aceste complexe imune, eliberînd enzime hidrolitice, radicali oxigenaţi liberi şi metaboliţi ai acidului arahidonic, care vor determina leziuni articulare severe.

Distrucţia articulară ar fi consecinţa unei duble agresiuni exercitate de către:

- digestanţii lichidului articular (citaţi deja) şi
- ţesutul de granulaţie (panus) compus din fibroblaşti proliferanţi, microvascularizaţie şi celule inflamatorii, cu producere de colagenază şi deci colagenoliză; cu timpul, suprafeţele articulare devin aderente, cu fibrozare (anchiloză fibroasă) şi metaplazie a ţesutului de granulaţie spre ţesut cartilaginos şi osos (anchiloză cartilaginoasă şi osoasă).

Rolul citokinelor (interleukine, interferon, GM-CSF, TNF, PDGF, M-GSF, FGF etc.) în inflamaţia reumatoidă este indiscutabil, intervenind în:

- inflamaţia ţesutului sinovial;
- proliferarea sinovială;
- alterarea cartilaginoasă şi osoasă;
- manifestările sistemice.

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

Debutul este insidios, progresiv:

- stare prodromală: astenie, iritabilitate, insomnie, subfebrilitate, reducerea apetitului, scădere ponderală, poliartralgii fugace, fenomene Raynaud;
- factori declanşatori eventuali: stres, traumatisme, suprasolicitări fizice;
- oligoartrită distală predominînd la mîini şi afectînd în special articulaţiile metacarpofalangiene (MCF) şi interfalangiene proximale (IFP): degete fusiforme, calde, dureroase, tumefiate; durerea se exacerbează nocturn, spre dimineaţă, fiind fixă, persistentă, simetrică, cu redoare matinală.

Perioada de stare (instalată după luni şi ani):

a) Semne articulare (cu predilecţie la articulaţiile mici, distale): tumefacţii şi deformări, cu limitare dureroasă a mobilităţii active şi pasive (durerile sunt mai atenuate, dar cu exacerbări în puseele evolutive, în care se amplifică şi fenomenele generale); muşchii din vecinătate se atrofiază (prin miozită şi lipsă de exerciţiu), rămînînd contractaţi în flexie – poziţie vicioasă care se fixează prin anchiloză; se conturează aspecte caracteristice:

- mîna reumatoidă:
  - mîna în "spate de cămilă" (privită din profil), prin tumefierea articulaţiilor MCF II-III, aplatizarea dosului mîinii prin atrofia muşchilor interosoşi şi tumefierea articulaţiilor radio-carpiene
  - deviaţia cubitală a degetelor (fixată ulterior prin subluxaţie) realizează aspectul de "labă de cîrtiţă"
  - deformarea cu dezaxare a degetelor (în "gît de lebădă", în "Z" sau în "ciocan") prin hiperextensia IFP şi flexia IFD (degete în "ciocan")
  - deformarea policelui în "Z";
- piciorul reumatoid:
  - picior plat (aplatizarea arcului bolţii plantare)
  - halus valgus + devierea externă a celorlaltor degete (în "gheară" sau în "ciocan");
- cotul fixat în semiflexie, cu limitarea extensiei şi pronaţiei;
- umărul fixat în adducţie şi rotaţie internă;
- genunchiul tumefiat (+ hidrartroză) şi fixat în semiflexie.

b) Semne extraarticulare (multiple şi proteiforme):

- cardiopatie reumatoidă granulomatoasă (granuloame inflamatorii în toate tunicile) în 5-10% din cazuri;
- pericardită (40%);
- miocardită interstiţială (20%);
- coronarită sau chiar IMA;
- fenomene Raynaud;
- pulmon reumatoid (leziuni interstiţiale cu tendinţă la fibroză interstiţială difuză, eventual pleurezie);
- rinichi amiloid;
- neuropatii periferice predominant senzitive;
- keratoconjunctivită, irită, iridociclită;
- polimiozită nodulară.

1.2. Confirmarea paraclinică

Nu există teste specifice pentru AR.

1.2.1. Sindromul inflamator nespecific

- VSH accelerată, în paralel cu gradul de evolutivitate (atingînd 100 mm/1h în puseul acut);
- hiperfibrinogenemie;
- proteină C reactivă (+);
- hiper-α_2 + hiper-γ-globulinemie;
- anemie hipocromă feriprivă de tip inflamator (cu hiposideremie, hiposiderofilinemie);
- leucocitoză moderată + polinucleoză (dar leuco-trombocitopenie în sindromul Felty!).

1.2.2. Sindromul imunologic

- evidenţierea Ac anti-IgG umană:
  - reacţia Heller (cu hematii de oaie) – pozitivă la 70-75% dintre pacienţi
  - reacţia Singer-Plotz (cu particule de latex-polistiren, semnificativă la valori peste 1/40) – pozitivă la 75-85% dintre pacienţi
  - reacţia Bloch-Bunim (cu particule de bentonită) – pozitivă la 75-85% dintre pacienţi;
- evidenţierea factorului reumatoid prin reacţia Waaler-Rose (semnificativă la valori peste 1/32) – pozitivă la 60-70% dintre pacienţi;

  Atenţie: pozitivarea este adesea tardivă (după luni de evoluţie)!
- testul imunocito-aderenţei: limfocitele pacientului, izolate şi purificate, sunt incubate cu hematii sensibilizate cu IgG; dacă FR se găseşte la suprafaţa limfocitelor, aceasta se va înconjura cu o coroană de hematii sensibilizate, formînd "rozeta reumatoidă", prezentă la cca 3/4 din cazurile de PR seronegativă (se presupune că, la acestea, FR nu ar fi liber, ci fixat pe anumite celule);
- evidenţierea factorilor anti-nucleari (IgM), posibilă în 30% dintre cazuri.

1.2.3. Examenul lichidului sinovial

Puncţia aseptică permite recoltarea pe anticoagulant, urmată de centrifugare şi examinarea supernatantului (fizic, chimic şi imunologic) şi a sedimentului (citologic).

Caractere fizice: serocitrin, cu mici flocoane de fibrină, vîscos (la frecarea între degete).

Caractere chimice: conţinut proteic peste 3,5 g/dl, cu raport A/G inversat.

Aspect citologic: GA > 10.000/mm^3 + ragocite (PMN sau macrofage cu incluziuni şi semne de degenerescenţă) prezente în 20-60% din cazuri (nepatognomonice, dar cu semnificaţie certă de inflamaţie).

Scanned with OKEN Scanner

Caractere imunologice:
- factor reumatoid prezent (coincident cu cel din ser);
- complementul total hemolitic, C_3 şi C_4 scăzute.

1.2.4. Examenul histologic al sinovialei

Biopsia sinovialei permite confirmarea diagnosticului, criteriile ARA fiind următoarele:

1) multiplicare şi hipertrofie viloasă a franjurilor sinoviale;
2) multiplicare şi aşezare în palisadă a celulelor bordante ale sinovialei;
3) infiltrare intensă limfo-plasmocitară cu noduli limfoizi;
4) depozite compacte de fibrină la suprafaţă şi în interstiţiu + necroză celulară fibrinoidă;
5) multiplicarea capilarelor cu turgescenţa celulelor endoteliale.

1.2.5. Explorarea radiologică

Este obligatorie (la nivelul mîinilor), indispensabilă pentru prognostic, aspectul devenind caracteristic în fazele tardive.

Aspecte precoce:
- transparenţa epifizară crescută (osteoporoză în "bandă" sau "tigrată") este semnul cel mai precoce, survenind iniţial la nivelul MCF, MTF, IFP; poate apărea însă şi în LES, SSP, SAP;
- pierderea delimitării nete a conturului osos (eroziuni) + geode cu contur flu la nivel epifizar;
- îngustarea interliniului articular.

Aspecte tardive:
- zone clare epifizare, pseudochistice;
- dispariţia interliniului articular;
- aspect crenelat (prin înmulţirea geodelor şi evoluţia acestora spre zona subencondrală);
- deformări şi subluxaţii caracteristice.

1.2.6. Explorarea radioizotopică cu Tc^{99}-polifosfat administrat pe cale generală (deoarece acest izotop se concentrează în articulaţiile inflamate).

Criteriile ARA – 1987 pentru diagnosticul AR

I. GHIDAJ PENTRU ÎNCADRARE
a) 4 din 7 criterii sunt necesare pentru a diagnostica AR;
b) pacienţii cu două sau mai multe diagnostice clinice nu sunt excluşi.

II. CRITERII *
a. **redoare matinală** la nivelul şi în jurul articulaţiilor, durînd 1h înaintea maximei ameliorări;
b. **artrită a mn. 3 arii articulare** – tumefacţie simultană la mn. 3 din cele 14 arii articulare posibil afectate (dreapta şi stînga): IF, MCF, pumn, cot, umăr, genunchi, MTF;
c. **artrită a articulaţiilor mîinii:** radio-carpiană, MCF, IPF;
d. **artrită simetrică** – afectare simultană a aceloraşi arii (dreapta şi stînga);
e. **noduli reumatoizi** plasaţi subcutan, pe proeminenţele osoase, pe feţele de extensie sau pe regiunile juxtaarticulare;
f. **factor reumatoid seric** (demonstrarea unor cantităţi anormale de FR seric prin orice metodă în care rezultatul este pozitiv pentru mai puţin de 5% dintre normali);
g. **alterări radiologice** tipice la nivelul articulaţiilor mîinii şi pumnului (eroziuni şi decalcificări osoase).

* Criteriile a.-d. trebuie să persiste mn. 6 săptămîni, criteriile b.-e. trebuie să fie atestate de medic.

2. DIAGNOSTICUL DE EVOLUTIVITATE

Se pot utiliza criteriile combinate semicantitative ARA:

CRITERIUL	GRADUL			
	0	1	2	3
Redoare matinală	5'	5'-1h	2-8h	> 8h
Astenie	–	activitate completă, dar cu oboseală	întreruperea activităţii pentru repaus	oboseală la repaus
Durere	–	numai la mişcare	şi în repaus	produce insomnie
Stare subiectivă	foarte bună	aproape bună	destul de bună	rea
Capacitate funcţională (Steinbroker)	1	2	3	4
Forţă de prehensiune (mm Hg) – cu tensiometrul	> 200	115-200	70-115	< 70
Artropatia = *index articular* = nr. articulaţiilor dureroase spontan şi la mişcarea pasivă	–	0-50	51-100	> 100
VSH (mm/1h)	0-20	21-40	41-70	> 70
Hb (g%)	> 12,5	11-12,4	9,5-10,9	< 9,5
Aprecierea medicului	inactivă	minim activă	moderat activă	sever activă

Tabelul 65.1 - Criteriile de evolutivitate ARA (scorul = suma criteriilor × gradul)

Scanned with OKEN Scanner

3. DIAGNOSTICUL STADIAL

STADIUL	SEMNE RADIOLOGICE	ATROFIE MUSCULARĂ	NODULI SUBCUTANAŢI	DEFORMĂRI	ANKILOZĂ
I PRECOCE	fără leziuni distructive, eventual osteoporoză	–	–	–	–
II MODERAT	osteoporoză, eventual uşoare leziuni distructive osoase/ cartilaginoase	de vecinătate	–	–	–
III SEVER	osteoporoză + leziuni distructive osoase/cartilaginoase	extensivă	posibili	subluxaţie, deviaţie cubitală, hiperextensie	–
IV TERMINAL	idem III + semne de ankiloză osoasă	idem III	posibili	idem III	ankiloză fibroasă sau osoasă

Tabelul 65.2 - Stadiile AR (după Steinbrocker)

4. DIAGNOSTICUL FUNCŢIONAL

CLASA	FELUL CAPACITĂŢII FUNCŢIONALE (CF)
1	CF completă, cu posibilitatea de a exercita profesiunea în mod normal
2	CF normală, cu excepţia handicapului durerii şi redorii articulare (una sau mai multe articulaţii)
3	CF limitată, permiţînd doar o mică parte din activităţile uzuale şi propria îngrijire
4	Infirmitate (imobilizat la pat sau fotoliu), propria îngrijire este realizată cu dificultate sau deloc

Tabelul 65.3 - Clasa funcţională (după Steinbrocker)

5. DIAGNOSTICUL DE FORMĂ CLINICĂ

5.1. AR comună, seropozitivă (descrisă)

5.2. AR sero-negativă (20% din cazuri)

Particularităţi:

- evoluţie subacută;
- tendinţă de a afecta de la început articulaţiile mari (în special coxo-femurale), asimetric;
- lungi perioade de remisiune spontană.

5.3. AR agresivă

Particularităţi:

- cuprinde în scurt timp (cca 1 an) mai multe articulaţii (inclusiv articulaţiile mari);
- dureri lancinante, violente, în cursul repausului nocturn;
- pusee de acutizare frecvente (peste 2/an) şi prelungite (peste 2 săptămîni), cu stare generală alterată şi febră;
- panus excesiv + hidrartroză accentuată;
- tendinţă la leziuni cutanate purpurice şi ulcero-necrotice, precum şi la visceralizare precoce, plurisistemică;
- seropozitivitate cu FR la titruri mari;
- VSH mult accelerată (> 60 mm/1h);
- anemie;
- tulburări imune frecvent asociate;
- alterări radiologice osoase apărute precoce.

5.4. Sindromul Felty – se află la graniţa cu LES, asociind *triada: AR* (forma adultului) + *leuco-trombocitopenie* + *splenomegalie cu adenopatii*, hiperpigmentare a zonelor fotoexpuse şi scădere ponderală marcată.

5.5. AR – forma juvenilă (încadrarea acestei forme este neclară) – *debut brusc* cu:

- febră;
- adenopatii generalizate;
- splenomegalie;
- poliserozită;
- poliartrită cu afectare coxo-femurală bilaterală şi sacro-iliacă (ca în spondilartrita la băieţi);
- erupţii cutanate eritemato-maculo-papuloase;
- irido-ciclită.

6. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

A. În perioada de debut:

- RAA;
- sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy (artrită + uretrită + conjunctivită);
- LES;
- bolile infecţioase cu debut poliarticular (hepatită virală, parotidită epidemică, gonoree);
- guta;
- hemopatiile maligne cu debut poliartralgic.

Scanned with OKEN Scanner

B. În fazele avansate:
- LES;
- spondilartrita ankilopoietică;
- poliartrozele reactivate;
- guta.

TRATAMENT

OBIECTIVE TERAPEUTICE

1) combaterea durerii
2) reducerea (suprimarea) inflamaţiei
3) prevenirea efectelor secundare iatrogene
4) prezervarea funcţiei articulare şi musculare
5) reinserţia socio-profesională

Arsenalul terapeutic

Cele 5 axe terapeutice ar fi reprezentate astfel (Amor, 1989):

I. Medicaţia simptomatică antalgică şi antiinflamatorie
– analgetice
– antiinflamatorii nesteroidiene
– corticoterapie locală
– corticoterapie generală
II. Tratamentul de fond
– antimalarice de sinteză
– săruri de aur (crisoterapie)
– derivaţi thiolici (D-PENICILAMINĂ, THIOPRONINĂ, PYRITONOL)
– imunodepresive (AZATHIOPRINĂ), citostatice
– sinoviorteză
– sinoviectomie
III. Tratamentul ortopedic
a) prevenirea atitudinilor vicioase
– aparate gipsate de postură
– reeducare precoce
– ergoterapie
b) corectarea atitudinilor vicioase
– reeducare posturală şi gimnastică
– orteză de funcţie
– chirurgie reparatorie
– proteze
IV. "Tratamentul tratamentelor"
a) prevenirea accidentelor iatrogene
– pansamente gastrice pentru AINS
– suplimentare cu cupru pentru penicilamină
b) supraveghere periodică: digestivă, renală, hematologică, oftalmologică, cutanată
V. Aspecte sociale
♦ schimbarea locului de muncă sau lucru la domiciliu
♦ amenajarea locuinţei pentru a evita eforturile inutile
♦ asigurarea personalului de îngrijire în fazele avansate

1. MEDICAŢIA SIMPTOMATICĂ

Acţionează rapid asupra durerii, fără a modifica evoluţia bolii.

1.1. Antalgicele

1.1.1. Derivaţii de para-amino-fenol

° FENACETINĂ (Codamin) 500-1000 mg/zi;
° PARACETAMOL 1000-3000 mg/zi (1 cp = 500 mg).

Riscuri ale administrării prelungite:
- pentru fenacetină:
  – nefropatie interstiţială
  – necroză a papilelor renale
  – anemie hemolitică la deficienţii de G6-P-DH;
- pentru paracetamol:
  – hepatită cronică
  – necroză a papilelor renale.

1.1.2. Preparatele de noramidopirină

° NORAMINOFENAZONĂ (Novalgin, Algocalmin) 1000-3000 mg/zi (1 cp = 1 f = 500 mg, 1 sup = 300/1000 mg).

Risc: aplazie medulară imuno-alergică imprevizibilă.

1.1.3. Derivaţii de amino-chinoleină

° GLAFENINĂ 200-1200 mg/zi (1 cp = 200 mg, 1 sup = 500 mg);
° FLOCTAFENINĂ 200-1200 mg/zi (1 cp = 200 mg);
° ANTRAFENINĂ 600-900 mg/zi (1 cp = 150 mg).

Efecte secundare (rare):
– reacţii alergice (urticarie, edem Quincke, şoc – posibil la primul comprimat!);
– insuficienţă renală (reversibilă).

1.1.4. Derivaţii indolici

° CLOMETACINĂ 150-450 mg (1 cp = 150 mg);
° DEXTROPROPOXIFENĂ 60-90 mg.

Riscuri:
– erupţii cutanate;
– somnolenţă;
– depresie respiratorie (la doze mari).

1.2. Antiinflamatoarele nesteroidiene

Mecanism de acţiune:
- inhibă – prin blocarea ciclooxigenazei – producerea de prostaglandine de către PMN, precum şi producerea altor mediatori ai inflamaţiei;
- inhibă producţia de bradikinine şi scad fluxul sanguin;
- reduc migrarea PMN şi a monocitelor;
- deprimă fagocitoza;
- stabilizează membrana lizosomală.

Caractere comune:
- eficacitate rapidă (în cîteva ore, mx. zile), dar suspendarea tratamentului determină reapariţia durerii;
- administrarea vesperală este preferabilă (pentru a bloca durerile nocturne şi redoarea matinală);

Scanned with OKEN Scanner

- asocierea cu antalgicele este benefică, dar asocierea AINS între ele este nerecomandabilă (creşte notabil riscul de intoleranţă!).

Riscuri comune:

- ulcerogen (pînă la hemoragie şi perforaţie!) prin inhibiţia rolului protector al prostaglandinelor;
- hepatocitolitic (de obicei moderat);
- inhibant al PG, riscant în special la vîrstnici (la nivel renal scade FPR, favorizînd apariţia IRA funcţionale);
- aplaziant medular – anemie aplastică sau agranulocitoză (în special la fenilbutazonă), dar cu incidenţă rară.

Precauţii:

- fragmentarea dozei zilnice în trei prize;
- utilizarea de preparate enterosolubile sau asociate cu antiacide;
- nu se asociază două AINS (îşi scad reciproc eficacitatea şi îşi potenţează efectele adverse);
- asocierea de prostaglandine (MISOPROSTOL) sau inhibitori ai secreţiei acide.

Interferenţe medicamentoase:

- potenţează:
  - antidiabeticele orale
  - dicumarinicele
  - digoxinul
  - metotrexatul;
- deprimă:
  - diureticele
  - betablocantele.

N.B. Antiacidele scad absorbţia şi cresc eliminarea AINS, deci impun creşterea dozelor.

1.2.1. Derivaţii salicilici

° ACID ACETIL-SALICILIC (Aspirină) 1500-3000 mg/zi.

1.2.2. Derivaţii propionici

° KETOPROFEN (Profenid) 150-300 mg/zi (1 gelulă = 50 mg, 1 sup = 100 mg) 3 prize zilnice;

° IBUPROFEN (Brufen) 1200 mg/zi (1 cp = 400 mg, 1 sup = 500 mg) în 3 prize zilnice, cu toleranţă renală bună şi eficienţă asemănătoare acidului acetil-salicilic;

° ACID TIAPROFENIC (Surgam) în doză de atac de 200 mg × 3/zi, apoi 100 mg × 3/zi (1 cp = 100 mg);

° FENBUFEN (Cinopal) în doză de atac (scăzută ulterior) de 300 mg × 3/zi (1 cp = 300 mg);

° FLURBIPROFEN (Cebutid), asemănător cu ibuprofenul, 100 mg × 3/zi → 100-200 mg/zi.

Ultimele trei preparate nu prezintă avantaje notabile.

1.2.3. Derivaţii acidului aril-carboxilic

° NAPROXEN (Apranax, Naprosyne) 500-1000 mg/zi, comparabil ca eficienţă cu indometacinul, dar cu toleranţă digestivă mai bună;

° ETODOLAC (Lodine) – derivat indol-acetic – 200 mg × 2/zi.

1.2.4. Derivaţii indolici

° INDOMETACIN (Indocid) 75-150 mg/zi (1 cp = 25 mg, 1 sup = 50 mg) în 3 prize zilnice.

1.2.5. Derivaţii antranilici

° ACID NIFLUMIC (Nifluril) 250-500 mg × 3/zi;

° ACID MEFENAMIC (Ponstil) 250-500 mg × 3/zi.

1.2.6. Derivaţii acidului fenil-acetic

° DICLOFENAC (Voltaren) 25-100 mg/zi (1 cp = 25 mg sau 50 mg, 1 sup = 100 mg, 1 f = 75 mg, 1 cp retard = 100 mg) în 3 prize zilnice;

° SULINDAC (Arthrocine) 200 mg × 2/zi are efecte secundare modeste;

° PIROXICAM (Feldene) 1 cp = 20 mg/zi (în priză unică) are acţiune prelungită (peste 24h!) şi eficienţă asemănătoare indometacinului;

° TENOXICAM (Tilcotil) 1 cp = 20 mg/zi (în priză unică).

1.2.7. Derivaţii pirazolici

° FENILBUTAZONA 400-600 mg/zi (1 sup = 250 mg, 1 cp = 200 mg) combină eficienţa maximă cu efecte secundare importante.

1.3. Corticoterapia

Este eficientă în toate stadiile, ameliorînd sindromul clinico-biologic (dar nu şi afectarea cartilajului şi a osului!); determină însă instalarea dependenţei, de aceea se evită pe cît posibil sau se preferă administrarea tranzitorie în doza minimă eficace (pentru a evita efectele secundare bine cunoscute, în special osteoporoza).

Mecanism de acţiune:

- scade efectul mediatorilor inflamaţiei;
- scade eliberarea de acid arahidonic din membrana fosfolipidică;
- efect limfocitolitic.

Prevenirea osteoporozei:

- suplimentare cu:
  - anabolizante proteice
  - săruri de calciu + vitamina D
  - bifosfonaţi
  - fluorură de sodiu;
- femeilor la menopauză li se administrează estrogeni.

N.B. a) DEFLAZACORTUL (derivat oxazolinic de prednison) are efecte mult reduse asupra absorbţiei intestinale şi a metabolismului calcic;

b) la pacienţii aflaţi sub tratament cu AINS sau medicaţie de linia a II-a, în caz de acutizare poate fi eficientă minipulsterapia cu METIL-PREDNISOLON 100 mg/zi × 3 zile.

1.3.1. Tratamentul de asalt (pulsterapia)

° METILPREDNISOLON (Solumedrol) 1000 mg în perfuzie i.v. timp de 4h/zi × 3 zile (1 f = 500 mg) – tratament recomandat în formele cu vascularite sau atingeri viscerale grave.

Scanned with OKEN Scanner

1.3.2. Tratamentul de atac

° PREDNISON 0,5-1 mg/kgc/zi în cure scurte, scăzînd apoi rapid regresiv pînă la doza minimă; se recomandă în atacurile acute sau în caz de complicaţii sistemice.

1.3.3. Tratamentul de croazieră (de durată)

° PREDNISON 7,5 mg/zi, în priză unică zilnică, ar combina eficienţa cu riscul minim; administrarea seara la culcare ar reduce redoarea matinală; se poate asocia tratament cu AINS (creşte eficacitatea, dar nu şi efectele secundare).

1.3.4. Tratamentul local, intraarticular

° HIDROCORTIZON ACETAT infiltrat în bursele seroase (cît mai spaţiat);

° PREDNISON TEBUTAT, TRIAMCINOLON, BETAMETAZONĂ – corticoizi puţin solubili, utilizaţi pentru sinoviorteză.

2. TRATAMENTUL DE FOND

Se referă la medicamentele capabile de a induce remisiunea.

2.1. Tratamentul general

Arsenalul terapeutic cuprinde:

1) antimalarice de sinteză;
2) săruri de aur;
3) derivaţi tiolici;
4) imuno-depresive.

Caractere comune:

- efectul este tardiv, dar de durată, continuînd săptămîni, luni, ani după întrerupere;
- asocierea este contraindicată (eficienţa scade!);
- eficienţă generală:
  - remisiune completă şi durabilă (1-3 ani) = 20% din cazuri
  - remisiune parţială = 35% din cazuri
  - rezistenţă = 25% din cazuri;
- tactic, nu se asociază de la început corticoterapiei, ci numai după stabilirea dozei minime eficace (DME) de Prednison; reducerea ulterioară a DME atestă eficacitatea.

2.1.1. Antimalaricele de sinteză

Indicaţii: forme de debut, cu intensitate uşoară sau medie.

Eficienţa apare la mn. 6 săptămîni şi mx. 6 luni de la iniţierea tratamentului.

° CLOROCHINĂ (Nivaquin) 5 mg/kgc/zi (1 cp = 100 mg), doza de întreţinere (după obţinerea remisiunii) fiind de 4 mg/kgc/zi sau

° HIDROXICLOROCHINĂ (Plaquenil) în doză de atac de 10 mg/kgc/zi (1 cp = 200 mg), doza de întreţinere fiind de 6 mg/kgc/zi.

Efecte secundare:

- retinopatia impune examen oftalmologic înaintea iniţierii tratamentului şi apoi (la fiecare 6 luni): acuitate vizuală, simţ cromatic, fund de ochi, electroretinogramă;
- neuromiopatia, deşi rară, impune ex. neurologic periodic;
- pigmentarea brun-violetă a gambelor sau/şi fotosensibilitate cutanată.

2.1.2. Crisoterapia utilizează săruri de aur organice, cu legături sulfatate:

° AUROTHIOPROPANOL (Allochrysină) conţine 30% aur; se administrează 1 f = 50 mg/săptămînă i.m. timp de 5-6 luni, continuînd apoi (numai în caz de eficienţă) cu 50 mg/15 zile sau 100 mg/30 zile, atît timp cît tratamentul rămîne eficace şi bine tolerat;

° AURANOFIN (Rideura) 3 mg × 2/zi p.o., dublînd la nevoie doza; durata tratamentului = 3-6 luni (eficienţă comparabilă, la efecte secundare mai slabe);

° AUROTHIOMALAT (Miochrysina) şi AURO-THIOGLUCOZA (Solganal), utilizate în SUA, conţin 50% aur; se administrează 10 mg i.m. o dată pe săptămînă în săpt. I, 20 mg în săpt. II, 30 mg în săpt. III, apoi 50 mg/săpt. pînă la doza totală de 1000 mg, după care doza de întreţinere este de 20 mg/lună.

N.B. Eficienţa se apreciază la mn. 3 luni, de aceea ameliorarea durerii se obţine cu AINS şi antalgice.

Riscuri:

- sindrom nefrotic (reversibil la sevraj);
- trombocitopenie, de obicei periferică şi cedînd la sevraj (forma centrală este gravă, dar foarte rară);
- agranulocitoză;
- stomatite, gastro-enterite, gingivite;
- colestază (hepatită cronică);
- polinevrită;
- erupţii eritematoase, eczematoase sau buloase;
- albuminurie, sindrom nefrotic.

Supraveghere:

- examen clinic şi hematologic (GA şi Tr) – lunar;
- examen biochimic:
  - proteinuria (controlată înaintea fiecărei injecţii, impune sevrajul dacă depăşeşte 0,20 g/zi);
  - bilirubinemia şi TGP după fiecare injecţie în primele 3 luni, apoi o dată pe lună;
  - creatininemia.

Eficienţa crisoterapiei creşte atunci cînd este iniţiată la începutul bolii. Remisiunea completă apare în mx. 25% din cazuri (incompletă în 35% din cazuri), dar poate dura cîţiva ani.

2.1.3. Derivaţii thiolici se administrează între mese, fără a se asocia alte medicamente (pentru a nu inactiva grupările sulfhidrilice).

° D-PENICILAMINĂ (Trolovol) 1 cp = 300 mg/zi, crescînd progresiv pînă la 900 mg/zi;

° THIOPRONINĂ (Acadione) 250-1000 mg/zi (1 cp = 250 mg);

° PYRITINOL (Encephabol) 100-1200 mg/zi (1 cp = 100 mg).

Eficienţa apare la mn. 2 luni şi mx. 4 luni.

Riscuri – aceleaşi ca la crisoterapie, la care se adaugă:

- febra primei zile;
- favorizarea apariţiei de boli autoimune.

Scanned with OKEN Scanner

Măsuri de precauţie – aceleaşi ca la crisoterapie, la care se adaugă suplimentarea cu săruri de cupru (derivaţii thiolici avînd efect cuprum-chelant).

2.1.4. Imunodepresivele

Constituie o alternativă rezervată cazurilor grave, rezistente la medicaţia prezentată anterior.

- AZATHIOPRINĂ (Imuran) 1-3 mg/kgc/zi sau
- METOTREXAT 7,5-15 mg/săpt. (administrare unică i.m. sau în 3 reprize p.o.) sau
- CICLOFOSFAMIDĂ 200 mg/zi ca doză de atac şi 50 mg/zi ca doză de întreţinere.

Riscuri:

- insuficienţă medulară (leucopenie, trombocitopenie);
- stomatită ulceroasă, diaree;
- alopecie;
- hepatocitoliză;
- efect teratogen.

Măsuri de precauţie: control lunar clinic şi hematologic (GA, Tr), VSH, TGP.

2.2. Tratamentul local

Se aplică în formele oligo-articulare, cu scopul de a distruge sinoviala bolnavă.

2.2.1. Sinoviorteza chimică (cu acid osmic) sau radioizotopică (săruri de aur sau moruat sau tritiu).

2.2.2. Sinoviectomia chirurgicală

3. TRATAMENTUL REEDUCAŢIONAL ŞI ORTOPEDIC

3.1. Prevenirea atitudinilor vicioase (flexia genunchilor, abducţia pumnului, deviaţia cubitală a degetelor) prin:

- imobilizare ortopedică;
- reeducare funcţională.

3.2. Corecţia atitudinilor vicioase şi a deformaţiilor

- măsuri ortopedice;
- chirurgie reparatorie şi protetică.

3.3. Terapia ocupaţională este esenţială prezervării unui grad cît mai înalt de mobilitate, cu efecte psihice benefice.

4. STRATEGIA TERAPEUTICĂ

4.1. Tratamentul igieno-dietetic

1.1.1. Repaus la pat la debutul bolii şi în cursul puseelor evolutive (cca 3-5 zile), cu imobilizarea articulaţiilor inflamate în mici atele (pentru a facilita efectul medicaţiei antiinflamatorii şi pentru a preveni devierile şi deformările articulare).

1.1.2. Evitarea expunerii la frig şi umezeală

1.1.3. Dietă de cruţare gastrică, normocalorică, hiperproteică şi hipoglucidică ± restricţie sodată în caz de tratament corticoterapic sau cu fenilbutazonă. Corecţia malnutriţiei (prezentă în 25% din cazuri!) impune, în stadiile avansate, suplimentarea cu acizi graşi polinesaturaţi (aport de carne de peşte sau administrare directă de acid eicosapentanoic şi docosahexanoic) care ar avea efect favorabil prin ameliorarea procesului antiinflamator (inhibarea producţiei de PDGF, TNF de către celulele epiteliale, a celei de interleukină-1 de către mononucleare şi a celei de leucotrienă B4 de către neutrofile).

1.1.4. Psihoterapia – relaţia medic-pacient este esenţială pentru complianţa terapeutică, pacientul trebuind să fie informat cu delicateţe şi răbdare asupra importanţei aplicării programului terapeutic complex, altfel scăderea încrederii conducînd la abandonarea tratamentului.

2. TRATAMENTUL STADIAL

2.1. Tratamentul stadiului I (AR la debut)

2.1.1. Repaus la pat timp de 3-5 zile.

2.1.2. Tratament medicamentos cu ASPIRINĂ 3000-4000 mg/zi, administrată fracţionat, postprandial, timp de 10-14 zile:

→ *în caz de eficienţă*, se începe mobilizarea, trecîndu-se la doza de întreţinere de 1000 mg/zi timp de 4-6 luni;

→ *în caz de ineficienţă, dar bună toleranţă*, se asociază ASPIRINĂ 3000 mg/zi + HIDROXICLOROCHINĂ 800-1200 mg/zi × 10 zile, după care cea din urmă se reduce la 400 mg/zi × 2 luni;

→ *în caz de intoleranţă digestivă*, se folosesc drajeuri keratinizate (cu resorbţie enterică);

→ *în caz de acuze veriginoase sau ineficacitate*, se poate recurge la INDOMETACIN, IBUPROFEN, TENOXICAM sau FENILBUTAZONĂ;

→ *în caz de complianţă redusă*, se pot administra preparate retard.

N.B. a) În formele moderate, asociind ASPIRINĂ + HIDROXICLOROCHINĂ sau INDOMETACIN + HIDROXICLOROCHINĂ, evoluţia bolii ar putea fi blocată la debut!

b) corticoterapia în doze mici (PREDNISON 7,5 mg seara la culcare) a fost recomandată ca terapie de tranziţie (*bridge-therapy*) în asociere cu AINS; la această doză, efectele secundare (inclusiv osteoporoza) ar fi minime; o alternativă ar fi reprezentată de corticoterapia de generaţia a III-a (DEFLAZOCORT).

2.1.3. Eradicarea focarelor infecţioase

2.2. Tratamentul stadiului II

CRISOTERAPIA (mn. 1000 mg Au) asociată cu ASPIRINĂ ± AMS este eficientă în cca 60% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

În caz de rezistenţă, s-ar contura 3 situaţii:

1) *Formele cu evoluţie lentă oligoarticulară* ar constitui indicaţia ideală pentru SINOVIORTEZĂ (chimică sau radio-izotopică) sau SINOVIECTOMIE, asociate eventual cu corticoizi-depot intraarticular, periodic; în faza de acalmie sunt recomandate GIMNASTICA (pentru a preveni atrofia musculară) + FIZIOTERAPIE + CRENOTERAPIE + BALNEOTERAPIE.

N.B. Asocierea AINS + crisoterapie (sau AMS) + sinoviorteză (sau sinoviectomie) ar putea bloca evoluţia bolii şi în acest stadiu.

2) *Formele cu evoluţie lentă poliarticulară* ar beneficia de aceleaşi măsuri terapeutice, dar impun, de obicei, asocierea CORTICOTERAPIEI PE CALE GENERALĂ; se recomandă firește respectarea contraindicaţiilor şi a măsurilor de precauţie, precum şi utilizarea unor doze de atac moderate (mx. 40 mg/zi), în cure scurte (fără a depăşi 3-4 săpt., pentru a evita corticodependenţa); dacă sevrajul nu este posibil, se face tratament cu doza minimă eficace.

3) *Formele cu evoluţie severă,* necesitînd doze mari de Prednison ca tratament de întreţinere, pot beneficia de tratamentul cu derivaţi thiolici (în special în caz de angeite necrozante) sau imunodepresive.

2.3. Tratamentul stadiului III

- antalgicele şi antiinflamatoarele sunt indispensabile (sinoviectomia, crisoterapia, AMS şi imunodepresivele rămîn ineficiente);
- corticoterapia este benefică în perioadele inflamatorii severe;
- sinoviorteza poate fi folosită în cazul articulaţiilor recent afectate;
- intervenţii chirurgicale ortopedice de corectare a deformărilor şi de ameliorare a motilităţii (la nevoie – artroplastie);
- gimnastica şi procedurile balneofizioterapice sunt recomandabile în fazele de acalmie.

2.4. Tratamentul stadiului IV

În mod normal *NU* trebuie să se mai ajungă, în etapa actuală, la acest stadiu care necesită:

- antalgice (pînă la Pentazocină);
- corectarea stării generale:
  - transfuzii
  - anabolizante
- calciu;
- artroplastie cu proteză totală;
- combaterea complicaţiilor infecţioase, precum şi a insuficienţelor funcţionale viscerale:
  - insuficienţă cardiacă
  - IRC (prin rinichi amiloid) etc.

DIRECŢII NOI DE CERCETARE TERAPEUTICĂ

1) **Iradierea organelor limfoide** (*total lymphoid irradiation*) pentru a bloca procesele imunitare responsabile de iniţierea şi progresia bolii
2) **Cyclosporina A** blochează activarea LyT helper
3) **Ac specifici** contra antigenului leucocitar (HLA/DR)
4) **Citokine şi anticitokine**
5) **Limfoplasmafereza** în cazurile refractare şi cu titru seric mare de factor reumatoid

Scanned with OKEN Scanner

66. SPONDILARTRITA ANKILOZANTĂ

DEFINIŢIE: reumatism inflamator cronic de etiologie necunoscută, care afectează cu predilecţie articulaţiile sacro-iliace, coloana vertebrală şi ţesuturile moi adiacente, evoluînd progresiv spre ankiloză invalidantă şi complicaţii cu risc vital.

INCIDENŢĂ: epidemiologic, spondilartrita ankilozantă (SAA) ar atinge cca 0,5% din populaţie, cu predominanţă netă a sexului masculin (4/1) şi debut la vîrste tinere (20-40 de ani).

RAPEL ETIOPATOGENIC

Predispoziţia genetică pare incontestabilă, avînd în vedere:

- agregarea familială a cazurilor;
- incidenţa crescută (peste 70%!) a AgHLA B27 (la populaţia albă) şi B7 (la populaţia neagră) în SAA.

Etiologia ar fi posibil infecţioasă (mycoplasmică? Klebsiella?).

Patogenia este probabil imunitară.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. AFIRMAREA DIAGNOSTICULUI

1.1. Prezumţia clinică

Modalităţi de debut:

- vertebral central: dureri trenante, predominant tardiv-nocturne, cu redoare matinală şi care diminuă progresiv la mobilizare, la nivel sacro-lombo-fesier, sciatic sau/şi toracic-intercostal;
- articular periferic (la nivelul articulaţiilor mari, poli- sau oligoarticular);
- visceral: irido-ciclită recidivantă.

Perioada de stare:

a) Faza incipientă

- *acuze subiective:*
  - sciatalgii înalte (nu coboară sub nivel popliteu), recidivante;
  - lombalgii persistente, cu intensificare nocturnă, progresivă;
  - dureri toracice intercostale, accentuate la tuse şi strănut;
  - poliartralgii periferice (la articulaţiile mari).
- *semne obiective:*
  - limitarea flexiei coloanei vertebrale cervicale (în mod normal, distanţele bărbie-stern şi ureche-umăr pot fi reduse la 0);
  - limitarea extensiei coloanei cervicale (în mod normal distanţa occiput-perete poate fi redusă la 0);
  - limitarea flexiei coloanei lombare (semnul Schöber: bolnavul fiind în poziţie verticală, se marchează vîrful apofizei spinoase L5, precum şi un reper plasat la 10 cm mai sus; la aplecarea maximă în faţă, cu genunchii întinşi, distanţa dintre cele două repere trebuie să ajungă la mn. 14 cm; în plus, în mod normal, la aplecarea în faţă cu genunchii întinşi, distanţa degete-sol ar trebui să fie 0);
  - limitarea extensiei coloanei vertebrale, a rotaţiei trunchiului, precum şi a înclinării laterale (aceasta din urmă fiind însoţită şi de contracţia homolaterală a musculaturii paravertebrale – semnul Forestier "al corzii de arc");
  - dureri la nivelul articulaţiilor sacro-iliace la presarea de către examinator a sacrului (bolnavul fiind în decubit ventral, pe un plan dur) sau la apăsarea aripilor coxale (bolnavul fiind în decubit dorsal).

b) Faza tardivă

- *fenomene generale* pretînd la confuzie cu neoplaziile
  - astenie;
  - inapetenţă;
  - scădere ponderală;
  - (sub)febrilitate.

Scanned with OKEN Scanner

- *fenomene articulare vertebrale*:
  - dureri spontane în coloană (cu iradiere în centură), accentuate la tentativele de mobilizare forţată (inclusiv în inspir forţat);
  - dureri la percuţia apofizelor spinoase;
  - limitarea marcată şi dureroasă a mobilităţii active şi pasive a coloanei;
  - rigiditatea coloanei vertebrale, cu imobilizare în hiperlordoză cervicală şi hiperflexie (cifoză) sau hiperextensie dorsală.
- *fenomene articulare periferice* (neobligatorii) la nivel scapulo-humeral, coxo-femural sau/şi tibio-femural (gonartrită cu hidrartroză), cu evoluţie spre ankiloză.
- *fenomene viscerale* (neobligatorii):
  - cardio-vasculare (insuficienţă aortică, tulburări de conducere, cardiomegalie);
  - oculare (irită sau irido-ciclită recidivantă).

1.2. Confirmarea paraclinică

1.2.1. Investigaţiile biologice sunt necaracteristice, fazele de acutizare asociindu-se cu creşteri ale VSH (30-60 mm/h), hiperfibrinogenemie (600-800 mg/dl), disproteinemie şi anemie hipocromă de tip inflamator. Factorul reumatoid şi Ac antinucleari sunt absenţi.

1.2.2. Examenul radiologic oferă semne caracteristice:

1.2.2.1. Sacroileita (cea mai precoce)

- *iniţial:* aspect înceţoşat, cu falsă lărgire a interliniului articular, cu pierderea delimitării nete a suprafeţelor articulare (osteoporoză marginală);
- *ulterior:* îngustarea interliniului, cu iregularizarea suprafeţelor şi formare de mici punţi, realizîndu-se un aspect dantelat de "margine de timbru poştal".

1.2.2.2. Spondilita

- decalcifierea apofizelor articulare şi a corpilor vertebrali cu ştergerea interliniului şi aspect rugos al suprafeţelor articulare;
- sindesmofitoza patognomonică: calcifieri fine, liniare, adiacente corpilor şi discurilor vertebrale; calcifierea ligamentelor spinale şi laterale realizează în final aspectul tipic de "şine de tramvai" şi "tulpină de bambus".

1.2.3. Tomografia computerizată axială îmbunătăţeşte sensibilitatea diagnosticului.

1.2.4. Scintigrafia osoasă cu Technetiu (Tc^{99}) ar permite diagnosticul precoce (hipercaptarea trasorului la nivelul articulaţiei inflamate).

2. DIAGNOSTICUL DE STADIU

2.1. Stadiul incipient

Clinic:

- sciatalgii, lombalgii;
- limitarea flexiei şi extensiei coloanei vertebrale.

Radiologic:

- sacroileită stadiul I (cu falsă lărgire) sau stadiul II (aspect de "timbru poştal");
- reducerea concavităţii marginii anterioare a corpilor vertebrali lombari (aspect de "vertebră pătrată").

2.2. Stadiul tardiv

Clinic:

- rectitudinea, rigiditatea şi ankiloza coloanei vertebrale, cu atrofii musculare;
- alterarea stării generale;
- coafectare viscerală.

Radiologic:

- sacroileită stadiul III (ankiloză osoasă);
- sindesmofitoză cu aspect caracteristic al coloanei ("şine de tramvai", "tulpină de bambus").

3. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

3.1. Osteocondroza juvenilă Scheuermann (cifoză toracală dureroasă, cu noduli Schmorl intraspongioşi, fără modificări sacro-iliace).

3.2. Morbul Pott (osteoartrita TBC a coloanei, cu dureri spontane şi la presiunea apofizelor spinoase, calmate la repaus, fără sacroileită, avînd tendinţă la distrucţie – tasare vertebrală cu aspect cuneiform – şi gibozitate).

3.3. Artrita sacro-iliacă TBC

3.4. Spondiloza (discartroza) apare în decada a V-a de viaţă, fără manifestări sistemice sau semne de afectare biologică de tip inflamator; are drept semn caracteristic osteofitoza asimetrică şi formarea de punţi osteofitice; debutul brutal, cu dureri agravate de efort şi calmate de repaus, sugerează herniera discului intervertebral; diagnosticul va fi confirmat radiologic, tomodensitometric şi RMN; nu afectează expansiunea toracică.

3.5. Neoplasmele primitive şi metastazele osoase

3.6. Spondilitele infecţioase (bruceloza)

4. DIAGNOSTICUL COMPLICAŢIILOR

4.1. Subluxaţie/fracturi cervico-spinale cu consecinţe neurologice grave.

4.2. Fibroză pulmonară

4.3. Insuficienţă respiratorie cronică (prin fibroză pulmonară + limitarea expansiunii cuştii toracice)

4.4. Amiloidoză

4.5. Insuficienţă aortică

4.6. Neoplazii secundare radioterapiei

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT

Colaborarea medic-pacient, ca şi cooperarea interdisciplinară reumatolog-balneofizioterapeut-ortoped reprezintă condiţii indispensabile pentru succesul terapeutic.

OBIECTIVE TERAPEUTICE

1) reducerea inflamaţiei şi a durerii
2) încetinirea sau chiar stoparea evoluţiei procesului inflamator (posibilă dacă diagnosticul este precoce)
3) evitarea sau corectarea deformărilor şi ankilozelor coloanei vertebrale şi articulaţiilor periferice
4) prevenirea şi combaterea complicaţiilor viscerale

1. REGIMUL IGIENO-DIETETIC

Conduita igienică trebuie să ţină cont în primul rînd de faptul că imobilitatea, deşi calmează durerea, favorizează ankiloza, constituind deci inamicul nr. 1!

Repausul relativ se recomandă numai în cursul episoadelor active (sub)febrile sau a decompensărilor viscerale; în rest, se impune continuarea activităţii de rutină.

Repausul la pat şi somnul vor fi efectuate fără pernă, pe saltea tare, aşezată pe planşeu de scînduri.

Menţinerea posturii drepte a trunchiului se impune atît în poziţia şezîndă, cît şi în staţionarea în picioare, precum şi la mers; postura de decubit ventral (asociată cu aplicarea de saci de nisip pe articulaţiile mari) ajută la corectarea flexiunii coxo-femurale şi a genunchilor.

N.B. Gimnastica medicală, gimnastica respiratorie şi sportul de agrement (înot, badminton, tenis) sunt de asemenea utile pentru prevenirea ankilozei, avînd drept scop fortificarea musculaturii care se opune ca sens forţelor deformante potenţiale.

2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

2.1. Antiinflamatoarele nesteroidiene

AINS constituie medicaţia de bază, vizînd atît stoparea evoluţiei, cît şi asigurarea mobilizării.

Dozele recomandate sunt cele mai mici care fac durerea suportabilă; în perioadele de activitate este necesară creşterea substanţială a dozelor, reducerea lor urmînd să fie lentă, după suprimarea de durată a semnelor de activitate articulare şi sistemice.

AINS acţionează prin inhibarea ciclooxigenazelor şi, indirect, a prostaglandinelor. Drogurile de generaţie mai nouă, care inhibă ciclooxigenaza-2 (COX-2) au mai puţine efecte secundare la eficienţă egală în comparaţie cu drogurile vechi (care inhibă COX-1).

° ACIDUL ACETIL-SALICILIC, mai puţin eficient în SAA, se recomandă doar în formele incipiente, în doze de 4000-6000 mg/zi, pînă la ameliorarea durerii, după care se reduce la 1000-2000 mg/zi;

° FENILBUTAZONA constituie medicamentul cel mai eficient, dar şi cel mai riscant; de aceea se preferă o doză de atac de 400-600 mg/zi timp de 7-(mx.)10 zile, trecîndu-se apoi la doza de întreţinere de 100-200 mg/zi (sup) şi chiar 100 mg la 3 zile; administrarea în doze mai mari sau o perioadă mai îndelungată poate da intoleranţă digestivă (pînă la ulcer perforat şi hemoragii digestive), agranulocitoză, nefrotoxicitate, hepatotoxicitate, retenţie hidrosalină; pune deci probleme deosebite de supraveghere clinică şi biologică, impunînd de asemenea dietă hiposodată; mai puţin riscanţi ar fi derivaţii de tip OXIFENILBUTAZONĂ; tratamentul de atac se poate face de asemenea parenteral cu CETOFENILBUTAZONĂ (Ketazon) 1000 mg/zi i.m. profund;

° INDOMETACINUL se administrează în doză de atac de 100-150 mg/zi (doza de seara administrată cît mai tîrziu pentru a reduce durerile şi redoarea matinală) şi doză de întreţinere de 50 mg/zi (1 sup), avînd eficienţă asemănătoare şi toleranţă superioară; necesită totuşi de asemenea supraveghere clinică (poate produce cefalee, vertij, depresie) şi biologică;

° DICLOFENACUL (Voltaren), derivat al acidului fenil-acetic, se administrează în doză de atacde 150 mg/zi (1 cp = 50 mg, 1 sup = 25 mg), împărţite în 3 prize zilnice, doza de întreţinere fiind de 75-100 mg/zi (sup sau cp-retard de 100 mg); deşi relativ bine tolerat, este contraindicat (ca şi celelalte AINS) în ulcerul evolutiv, precum şi în insuficienţa renală sau hepatică avansată;

° IBUPROFENUL, avînd o eficienţă antiinflamatorie mai modestă, se poate asocia fenilbutazonei pentru a reduce dozajul; astfel, se poate administra 1 sup (500 mg) de Ibuprofen dimineaţa + 1 sup de Fenilbutazonă (sau Indometacin) seara, pentru a combate redoarea matinală;

° KETOPROFEN 50-70 mg/6h (administrare unică jurnalieră pentru formele retard);

° NAPROXENUL 250-750 mg/zi (mx. 1250 mg/zi);

° PIROXICAMUL 20 mg/zi (administrare unică).

2.2. Corticoterapia

Este recomandabilă doar în formele grave, cu fenomene inflamatorii severe, rezistente la AINS sau complicate cu iridociclită.

° METIL-PREDNISOLON 1000 mg/zi × 3 zile i.v. (puls-terapie = doze mari, cure scurte) în cazurile severe cu manifestări periferice;

° PREDNISON 30-40 mg/zi (sau chiar mai puţin, pînă la 10-15 mg/zi), în cure scurte (7-15 zile), eventual asociat röntgenterapiei;

° HIDROCORTIZONACETAT sau TRIAMCINOLON HEXACETONID pot fi benefice, administrate intraarticular, în formele cu atingeri articulare periferice majore.

2.3. Alte medicamente încercate

° SULFASALAZINA (Salazopirina), în doză progresivă, de la 0,5 g/zi şi crescînd săptămînal cu cîte 500 mg/zi pînă la

Scanned with OKEN Scanner

2-3 g/zi, are eficienţă netă, dar nu impresionantă, iar efectul pe termen lung nu este probat; efectele secundare (greaţă, depresie medulară, depresia spermogenezei) îi limitează folosirea; preparatele enterosolubile sunt mai bine tolerate digestiv;

° METOTREXATUL 7,5-15 mg/săptămînă sau, in extremis:

° CICLOFOSFAMIDA 200 mg/zi i.v. la 2 zile × 3 săptămîni, apoi 100 mg/săptămînă × 3 luni.

3. RÖNTGENTERAPIA

Este recomandabilă în următoarele situaţii:

- forme incipiente cu afectare sacro-iliacă (cert diagnosticate) sau avansate (numai pe articulaţiile nou afectate) – doze de 600 R/cură, asociate eventual cu corticoterapie;
- forme rapid progresive, cu activitate inflamatorie intensă şi rezistenţă la AINS – doze de 1200-1400 R/cură;
- forme cu tendinţă rapidă de rizomelizare (afectarea articulaţiilor mari ale rădăcinilor membrelor).

N.B. De regulă, la röntgenterapie se recurge doar în ultimă instanţă din cauza riscului de LAMb.

4. TRATAMENTUL ORTOPEDIC ŞI CHIRURGICAL

4.1. Prevenirea ankilozelor vicioase prin corsete amovibile sau aparate gipsate temporare.

4.2. Corecţia chirurgicală a ankilozelor

- artroplastii;
- osteotomie vertebrală spinală.

4.3. Protezele totale de şold

5. TRATAMENTUL BALNEOFIZIOTERAPIC

Alături de menţinerea posturii corecte, masaj şi gimnastică medicală şi respiratorie (deja menţionate), mai sunt utile (însă numai în afara puseelor inflamatorii):

5.1. Kineziterapia subacvatică

5.2. Helioterapia marină (Mangalia, Eforie Nord)

5.3. Reeducarea în piscină cu ape termale (Herculane, Techirghiol, Victoria)

Scanned with OKEN Scanner

67. TERAPIA GENETICĂ

1. PRINCIPIILE TERAPIEI GENETICE

Explozia tehnicilor de ADN recombinant şi implicit a cercetării genomului uman (*Human Genome Project*) a produs o veritabilă "revoluţie moleculară" atît în ceea ce priveşte înţelegerea fiziopatologică a unor afecţiuni, cît şi în crearea unor noi clase terapeutice şi introducerea terapiei genice în unele boli ereditare şi dobîndite. Practic, terapia genetică ar corespunde unei modificări de statut a ADN care, din factor etiologic al unor boli, devine medicament.

Principiul tehnicilor de terapie genetică constă fie în a reuşi cel puţin în parte modularea expresiei genei endogene, fie în a corija anomaliile structurale ale genei modificate sau de a suplini funcţiile acesteia.

Mijloacele terapeutice

A) Proteine recombinante şi **vaccinuri** produse prin inginerie genetică folosind:

- clonarea şi expresia unor gene normale în microorganisme sau animale transgenice (produse farmaceutice obţinute prin clonare de expresie);
- producţia de anticorpi total sau parţial "umanizaţi" prin manipularea genelor imunoglobulinelor;
- producţia de vaccinuri modificate genetic.

B) Terapia genică este exclusiv somatică şi constă în modificarea genetică a celulelor pacientului prin transfer de oligonucleotide, fragmente genice sau chiar gene. În funcţie de diferiţi parametri, se disting mai multe tipuri de terapii genice:

a) după tehnica de transfer:

◊ *terapie genică in vivo:* transfer direct de material genetic în celulele pacientului folosind un vector conţinînd gena respectivă; această terapie se foloseşte în situaţiile în care boala se exprimă la mai multe tipuri de celule din organism (ex. fibroza chistică de pancreas);

◊ *terapie genică ex vivo* (autografă de celule modificate genetic în afara organismului): celulele prelevate de la pacient sunt modificate in vitro prin introducerea unei gene normale şi ulterior sunt reinserate în organism; deoarece acest tip de terapie implică transplant de celule autologe modificate genetic, ea poate fi considerată ca o formă de terapie celulară;

b) după mecanismul patogenic:

◊ *terapia genică clasică:* presupune transfer de gene în celulele-ţintă în vederea obţinerii unei expresii genice optimale necesară în următoarele situaţii:
- produsul genic absent la pacient
- distrugerea celulelor ţintă prin expresia unei toxine
- expresia unui produs pentru activarea sistemului imun;

◊ *terapia genică neclasică:* constă în transfer de material genetic cu scopul de a inhiba expresia unor gene implicate în patogenia afecţiunii.

2. AGENŢII TERAPEUTICI OBŢINUŢI PRIN INGINERIE GENETICĂ

Se disting următoarele clase terapeutice:

2.1. Proteinele recombinante

Sunt obţinute prin expresia unei gene umane în microorganisme (E. coli) sau animale transgenice (*transgenic livestock*) care au sistem translaţional similar cu cel uman.

Produs	Indicaţii
Factor VIII antihemofilic	Hemofilia A
Factor IX antihemofilic	Hemofilia B
Eritropoietină	Anemie
Insulină	Diabet zaharat
GH	Deficienţă hormon creştere
Activator tisular al plasminogenului (t-PA)	Anomalii trombotice
Alfa Interferon	Leucemie cu celule păroase
Beta Interferon	Scleroză multiplă
Gama Interferon	PR, infecţii la pacienţi cu LGC
Interleukină 2	Carcinom celule renale
G-CSF (granulocyte colony stimulating factor)	Neutropenie postchimioterapică
Dezoxiribonuclează	Fibroză chistică

Tabelul 67.1

Scanned with OKEN Scanner

În *Tabelul 67.1* sunt prezentate cîteva exemple de produse farmaceutice obținute prin clonare de expresie. Acestea nu mai prezintă efectele secundare ale produselor convenționale animale sau umane cum ar fi:

- reacții imunologice
- introducerea unor agenți potențial patogeni odată cu produsul terapeutic (purificare imperfectă): ex.: HIV în sînge sau derivate provenite de la pacienți cu SIDA sau hormon de creștere (GH) extras din glanda pituitară a cadavrelor cu boala Creutzfledt Jacob.

Avantaje:

- clonarea de expresie generează cantități mari de proteine recombinante;
- expresia în bacterii este simplă și puțin costisitoare;
- riscuri minime pentru pacient;
- clonarea de expresie poate reprezenta singura modalitate de obținere a produsului terapeutic în situația în care purificarea este costisitoare sau dificilă.

Dezavantaje:

- produsele de expresie în bacterii sunt uneori inadecvate (produs instabil sau fără funcție biologică la om);
- purificarea produselor recombinante poate fi extrem de costisitoare;
- pacienții cărora le lipsește complet produsul normal pot dezvolta o reacție imună la administrarea produsului recombinant.

2.2. Anticorpii și vaccinurile obținute prin inginerie genetică

2.2.1. Anticorpii monoclonali (*monoclonal antibodies - mAb*) sunt anticorpi produși de o singură clonă a celulelor B, monospecifici, recunoscînd un singur situs antigenic și o singură proteină asociată acestuia, fiind folosiți ca instrumente efective în diagnosticul și terapia genică. Circa un sfert din medicația care se va obține prin biotehnologie este reprezentată de Ac monoclonali (≈ 30 de produse sunt intrate în uzul curent). Aceste produse sunt necesare inhibării reactivității alo- și autoimune în terapia antitumorală, antivirală și antiplachetară.

DCI	Indicații
Muromonab	Rejet de grefă renală
Basiliximab	Rejet de grefă renală
Daclizumab	Rejet de grefă renală
Infiximab	Artrită reumatoidă, boală Crohn, cancer de sîn metastazat
Rituximab	Artrită reumatoidă, boală Crohn, cancer de sîn metastazat
Transtuzumab	Artrită reumatoidă, boală Crohn, cancer de sîn metastazat
Abciximab	Antiplachetar
Palivizumab	Antiviral

Tabelul 67.2
Exemple de anticorpi monoclonali intrați în uzul curent

2.2.2. Anticorpii recombinanți de tip himeră (parțiali umanizați) sunt constituiți dintr-o parte umană și una provenind de la șoarece și au aplicații atît în patologia microbiană, cît și în depistarea markerilor celulelor de suprafață umană (inclusiv a antigeniilor celulelor tumorale).

2.2.3. Anticorpii total "umanizați" sunt obținuți prin transfer de YAC (*Yeast Artificial Chromosomes*) care conțin segmente ale lanțurilor "H" și "L" de Ig în celule embrionare stem de șoarece (*șoarece transgenic*); locii pentru imunoglobuline umane suferă un program normal de rearanjare și hipermutație pentru a genera Ac de tip uman.

Celulă țintă	Potențial clinic
CDW52	Limfoame, vasculite, artrită reumatoidă
CD3	Transplante de organe
CD4	Transplante de organe, artrită reumatoidă
Receptor IL-2	Leucemie, limfom, rejet de transplant
TNF alfa	Șoc septic
PLAP	Cancer
CEA	Cancer

Tabelul 67.3
Exemple de anticorpi "umanizați" cu potențial terapeutic

2.2.4. Vaccinuri modificate genetic

S-au folosit mai multe strategii pentru construcția noilor vaccinuri:

- vaccinuri cu acizi nucleici – plasmide bacteriene care conțin genomul agentului patogen sau antigene tumorale sub controlul unui promotor viral puternic;
- antigene modificate genetic – fuziunea cu o genă care codifică o citokină care îi sporește antigenitatea;
- virusuri modificate genetic – virusuri utilizate pentru introducerea și expresia unor gene care aparțin unor patogeni heterologi;
- microorganisme modificate genetic – atenuarea agenților patogeni prin deleția unor gene de patogenitate sau necesare supraviețuirii; rezultă vaccinuri vii care pot fi folosite fără riscuri.

3. TEHNOLOGIA TERAPIEI GENICE CLASICE

Tratamentul genic constă în transferul la pacienți al cADN (ADN complementar) recombinant în scop diagnostic, terapeutic sau ca marker.

3.1. Obiective generale

3.1.1. Terapia de amplificare a expresiei genei normale (augmentare genică – GAT)

Se aplică în bolile date de pierderea funcției unei gene în situațiile în care boala poate fi reversibilă prin introducerea unor copii ale genei normale, expresia produsului restaurînd fenotipul normal (ex.: hemofilie, enzimopatii deficit hormonal ereditar: hipotiroidie congenitală, nanism ereditar). Terapia este eficientă pentru bolile recesive.

Scanned with OKEN Scanner

3.1.2. Distrugerea ţintită a unor celule specifice – metodă folosită în terapia cancerului:

- genele introduse pot codifica şi exprima toxine letale (*gene-suicid*), distrugînd astfel direct celulele ţintă;
- genele introduse sunt imunostimulatoare, inducînd un răspuns imun care va distruge celula ţintă.

3.1.3. Corecţia ţintită a mutaţiei (neintrată încă în practică) – pentru boli produse de mutaţii cu efect dominant negativ (ineficientă deci în terapia de creştere).

3.1.4. Inhibiţia ţintită a expresiei genice – pentru boli în care gena mutantă determină un produs nou sau are o expresie anormală (cîştigare de funcţie); se realizează prin blocarea expresiei unei singure gene la nivel de:

- ◊ ADN – prin gene/oligonucleotide antisens;
- ◊ ARN – prin legare de o ribozimă specifică prefabricată (moleculă ARN cu proprietăţi catalitice);
- ◊ proteină – prin anticorpi ţintiţi.

3.2. Transferul genic comportă mai multe elemente:

- ❑ materialul genetic – ADN codant pentru produsul necesar asociat cu secvenţele reglatoare;
- ❑ vectorul care să permită introducerea ADN în celula-ţintă;
- ❑ celula-ţintă a transferului genic.

Transferul genic se poate efectua *in vivo* – prin administrarea directă a vectorului recombinant – sau *ex vivo* – metodă prin care celulele pacientului sunt puse în contact cu vectorul conţinînd ADN de interes, acestea fiind recoltate şi multiplicate în prealabil.

Transferul de celule modificate genetic pune trei probleme:

1. modul de introducere a secvenţelor de ADN şi natura acestor secvenţe;
2. controlul expresiei secvenţei de ADN (a transgenelor) care se face graţie secvenţelor reglatoare;
3. natura celulelor utilizate ca vehicul de transgene terapeutice.

Se întîlnesc două situaţii:

a) boala se exprimă la nivelul unor celule care trebuie modificate: celule suşă ale măduvei osoase (în hemoglobinopatii), hepatocite (în tezaurismoze), mioblaşti (în afecţiuni musculare degenerative);
b) boala se exprimă la nivelul unor proteine (mediatori chimici) aflate în circulaţia generală.

3.2.1. Transferul indirect al ADN în organism

Trasferul genic *ex vivo* poate fi considerat ca o formă modificată de terapie celulară. Celulele utilizate pentru acest tip de transfer sunt: celule suşă medulare, limfocite circulante, celule endoteliale, mioblaşti, hepatocite, fibroblaşti.

Această tehnică de autogrefă cu celule modificate nu se aplică pentru tratarea anomaliilor ereditare ce afectează o proporţie mare de celule, nici în timpul perioadei neonatale şi nici celulelor care nu pot fi manipulate *ex vivo* (ex.: celulele sistemului nervos central). În aceste cazuri se foloseşte transferul direct al ADN în organism (*in vivo*).

3.2.2. Transferul direct al ADN în organism

ADN este o moleculă anionică, hidrofilă, cu masă moleculară mare, nefiind propice pasajului membranelor biologice; de aceea se introduce în celule fie combinat cu un vector (transfecţie), fie cu ajutorul unor tehnici fizice sau chimice care fragilizează membranele celulare (transducţie).

Etapele transferului genic presupun: accesul la celula-ţintă, interacţiunea cu celula ţintă, transferul citoplasmatic, eliberarea şi stabilizarea ADN/ARN în nucleu, reglarea expresiei genei terapeutice.

ADN-ul transferat poate fi integrat în genom (intracromosomic) sau poate rămîne extracromosomic – episomal (în special în bolile dobîndite).

În ciuda progreselor remarcabile în cercetarea genomului uman, eficacitatea clinică a terapiei genice nu a fost pe deplin demonstrată, existînd unele probleme de ordin fundamental, dintre care, problema transferului genic prin vectori (vectorologia) este un element esenţial. Se disting două tipuri de vectori: virali şi nonvirali. Nici unul dintre ei nu prezintă securitatea necesară pentru utilizarea la om. Probleme: transportul intracelular, fenomenele de recombinare genetică, reglarea expresiei genice, răspunsul imunitar la transferul genei.

Vectorii virali

Principiu: transformarea unui virus infecţios într-un virus inofensiv care vehiculează o genă terapeutică (se înlocuieşte o genă vitală pentru genomul viral), folosindu-se o linie celulară în care să se exprime regiunea amputată a genomului viral (numită *linie transcomplementară*) producătoare de virus recombinant (*transportor de transgenă*).

Etape:

1) extracţia ADN din virusul sălbatic;
2) deleţia unei regiuni cruciale pentru virus şi substituirea ei cu o genă terapeutică;
3) transferul in vitro al ADN modificat cu ajutorul unor vectori inerţi într-o linie celulară care exprimă într-o manieră stabilă gena deletată în prima etapă; celula transcomplementară permite producerea de vector recombinant vehiculînd gena de interes.

Tipuri de vectori virali:

- ✦ vectori ARN – realizează o copie a ADN prin intervenţia revers-transcriptazei care se încorporează în ADN;
- ✦ vectori ADN – permit transferarea unei gene mari inclusiv în celulele care se divid lent, neintegrîndu-se în genomul celular.

Retrovirusurile:
Avantaje: structură simplă, biologie cunoscută, au specificitate celulară largă, se integrează în ADN cromosomic.
Dezavantaje: risc de mutageneză inserţională, capacitate de inserţie limitată, infectează exclusiv celulele în diviziune, durată de expresie scurtă.

Adenovirusurile:
Avantaje: specificitate celulară vastă, capacitate de inserţie mare.

Scanned with OKEN Scanner

Dezavantaje: structură virală complicată, nu se integrează în genomul gazdă, avînd o expresie episomală (extracromosomică) deci tranzitorie, prezintă un anumit grad de toxicitate şi este imunogen.

AAV (Virus-Adeno-Asociat)

Avantaje: structură simplă, biologie cunoscută, specificitate celulară foarte largă, integrare preferenţială în anumite situsuri intra- şi extracromosomice.

Dezavantaje: necesită adenovirusuri pentru producerea de particule virale, capacitate de inserţie limitată, titru viral scăzut, toxicitate.

Vectorii non-virali

Au eficienţă bună în ceea ce priveşte transferul genic, dar utilizarea lor poate fi grevată de probleme de răspuns imunitar sau de capacitate limitată de a primi transgene cu talie mare (ex.: cADN al distrofinei). De aceea se utilizează vectori sintetici asociaţi cu ADN plasmidic bacterian. Transferul plasmidic poate fi in vitro (cu complexe cu lipide sau cu coprecipitare cu fosfat de calciu) sau in vivo (prin injecţie directă de ADN plasmid).

Plasmida este un minicromosom bacterian care se replică autonom.

Avantaje:
- este uşor de obţinut şi de manipulat;
- conţine fragmente inserţionale mari cu transgena de interes;
- este puţin imunogenă (administrarea se poate repeta la pacienţii imunocompetenţi);
- are multiple celule ţintă, dar eficacitatea maximă este la nivelul muşchilor şi dermului.

Dezavantaje:
- eficacitatea transferului este slabă;
- ADN plasmidic nu se integrează în ADN.

Funcţiile vectorilor sintetici:

1) compactează şi protejează ADN-ul plasmidic de degradarea nucleazică;
2) produc fixarea celulară a ADN-ului;
3) produc trecerea ADN prin membrana plasmică sau endosomică;
4) produc trafic intracelular şi facilitează penetrarea nucleară a ADN.

Transferul non-viral se poate realiza prin utilizarea unor metode fizice sau chimice, în special atunci cînd boala afectează un singur organ.

Vectorii chimici sunt vectori inerţi care se asociază pe baza interacţiunii electrostatice cu ADN care trebuie transferat, formînd un *complex ADN-vector*; acesta suferă un proces de endocitoză non-specifică mediată de un ligand natural adăugat de tipul transferinei sau al sialglicoproteinei. În nucleu, transgena nu se integrează în genom, avînd o expresie tranzitorie; de aceea vectorii non-virali trebuie administraţi de mai multe ori, cu atît mai mult cu cît au o toxicitate scăzută; activitatea lor ar semăna cu un preparat galenic obişnuit.

Transferul chimic al ADN se poate realiza prin: liposomi, receptori mediatori ai endocitozei, coprecipitare cu calciu fosfat sau DEAE-dextran.

a) Liposomii sunt vezicule compuse din lipide sintetice cu compoziţii diverse care au inclus in vitro ADN ce va fi transferat celulelor ţintă in vivo. Veziculele au la exterior liganţi diverşi: anticorpi, factori de creştere, hormoni şi pătrund prin endocitoză. ADN riscă să fie distrus înainte de a fi transferat în nucleu; de aceea se cuplează cu proteine nucleare ale cromatinei.

Avantaje:
- talie nelimitată a genei vehiculate;
- lipsă de toxicitate;
- lipsă de imunogenitate;
- concentraţia particulelor nelimitată;
- transfer posibil atît *ex vivo* cît şi *in vivo*.

Dezavantaje:
- transfer puţin eficace in vivo;
- integrare cromosomială redusă;
- risc de instabilitate a complexelor la pH fiziologic.

Liposomii se folosesc în transferul CFTR/cADN prin aerosoli în fibroza chistică de pancreas şi prin injecţia directă în diferite tumori maligne (CFTR = gena a cărei mutaţie determină mucoviscidoza).

b) Receptorii mediatori ai endocitozei (complexe plasmide-proteine) efectuează transferul specific cu ADN plasmidic (genele exogene pot fi furnizate celulelor prin endocitoza mediată de receptor), permiţînd furnizarea transgenei (cADN) împreună cu elementele activatoare.

În acest sistem, furnizarea ADN exogen depinde de:
- stabilitatea complexului purtător de ADN;
- numărul suficient de receptori pe suprafaţa celulelor ţintă;
- endocitoza complexelor.

Limitele metodei: complexele ADN proteină nu sunt stabile în ser, ele putînd fi degradate în lizozomi; in vitro, această barieră poate fi depăşită cu ajutorul agenţilor chimici care pot modifica funcţia endosomului.

c) Coprecipitarea cu calciu fosfor şi DEAE Dextran – ADN plasmidic este introdus în celulă prin endocitoză non-specifică.

Vectorii fizici sunt reprezentaţi de:
- microinjecţii de ADN plasmidic cu ajutorul unor pipete foarte fine;
- electroporaţie (transferul ADN in vitro în celulele pacientului la un voltaj electric ridicat care produce permeabilizarea membranei celulare);
- bombardament cu particule genice (*gene gun*) – particule de aur asociat cu ADN care pătrund în membrana celulei ţintă.

Prin această metodă se pot administra gene în musculatura scheletică sau cardiacă, în tiroidă, pulmon, piele, cu rezultate bune în ceea ce priveşte expresia lor (cantitatea de proteine produsă). Plasmidul rămîne extracromosomic şi persistă ca episom non-replicativ în nucleu un timp mai îndelungat. Metoda va fi folosită în producerea de vacci-

Scanned with OKEN Scanner

nuri şi în terapia cancerului.

Dezavantaje:

- eficienţă slabă a transferului genic;
- stabilitate scăzută a ADN (ceea ce impune transferuri repetate);
- nu se aplică celulelor din compartimentul proliferativ.

Concluzii privind eficienţa administrării sistemelor non-virale:

1) ADN plasmidic "nud" administrat i.v. la animal suferă o degradare rapidă la nivelul sistemului reticuloendotelial, rezultînd o concentraţie plasmatică scurtă; nu se integrează în genomul celulelor, transgenele rămînînd extracromosomic.

2) Administrarea vectorilor non-virali se efectuează local (un sfert din terapia genică se bazează pe sisteme non-virale):

- intratraheal (aerosoli) pentru boli ca fibroza chistică a pancreasului;
- intratumoral pentru genele apoptotice sau de sinteză ale citokinelor (gena HLA B27 asociată cu liposomi cationici, gena IL-2); expresia lor apare la 7 zile după injecţie;
- intracranian pentru studiul modelelor bolii Parkinson;
- intraarterial (gena VEGF încorporată într-un hidrogel depozitat în arteră pe cateter după angioplastie) pentru prevenirea restenozării.

3) Probleme puse de administrarea în circulaţia generală a complexelor ADN – vector non-viral:

- destabilizarea complexelor de către proteine endogene;
- activarea sistemului complement prin particule cationice;
- alterarea parametrilor hemostazei;
- imunogenitatea posibilă a sistemelor peptidice;
- situsul de expresii multiple dificil de controlat;
- activitatea limitată la un singur tip de celulă simplă îi reduce eficacitatea (comparativ cu sistemele virale).

4. TERAPIA BAZATĂ PE INHIBIŢIA ŢINTITĂ A EXPRESIEI GENEI ŞI CORECŢIA MUTAŢIEI IN VIVO

4.1. Principiile şi aplicaţiile terapiei bazate pe inhibiţia genelor de expresie in vivo (= strategia antisens)

Strategia antisens oferă o abordare alternativă la chemoterapia pentru acizi nucleici şi nu pentru proteină.

Metoda se bazează pe blocarea expresiei genelor mutante la nivelul transcripţiei sau translaţiei prin folosirea moleculelor antisens anti-ADN/anti-ARN (oligonucleotide antisens).

Principiu: sinteza unui segment scurt de acid nucleic care se împerechează specific, conform legii complementarităţii bazelor (A≡T / C≡G) cu o secvenţă de ADN sau ARN din gena mutantă, împiedicînd astfel producerea proteinelor. Administrarea se face cu acelaşi sistem vectorial.

Metoda se foloseşte în terapia cancerului, a bolilor infecţioase, a unor anomalii imunologice precum şi a unor afecţiuni cardiovasculare.

Inhibiţia genică se poate produce la trei niveluri:

- inhibiţia expresiei la nivelul ADN – strategia *triplu helix* – oligonucleotidul se fixează pe ADN formînd local un triplu helix care va împiedica transcripţia genică;
- inhibiţia expresiei genei la nivelul ARN – implică legarea oligo- sau polinucletidelor specifice genei de ARN; uneori transcriptul ARN poate fi distrus de ribozime sau de o moleculă catalitică de ARN;
- inhibiţia expresiei genei la nivelul sintezei proteice folosind oligonucleotide aptameri şi anticorpi intracelulari care se leagă de proteina/polipeptidul implicat.

Oligonucleotidele antisens sintetizate trebuie să îndeplinească următoarele *condiţii*:

- rezistenţă la degradarea nucleazei;
- eficienţă celulară;
- afinitate pentru acidul nucleic ţintit;
- specificitate de recunoaştere;
- mecanism de inhibiţie.

Tipuri:

- *oligodezoxinucleotide antisens* care se transferă în citoplasmă cu ajutorul liposomilor şi migrează în nucleu prin difuziune pasivă; ele induc distrucţia ARN mesager şi sunt mai puţin vulnerabile la degradarea nucleazei faţă de oligoribonucleotide;
- *complexe peptido-nucleice (Peptide Nucleic Acids – PNAS)* – construcţii artificiale produse prin ataşarea bazelor la un suport pseudopeptid; permit o hibridizare stabilă cu ADN sau ARN.
- *ribozime* – molecule de ARN cu funcţii de enzime care produc clivarea catalitică a ARN-ului; se folosesc în cazul anomaliilor dominante şi în repararea ARN mutant.
- *anticorpi intracelulari artificiali* (oligonucleotide aptameri, anticorpi intracelulari, proteine mutante) care inhibă funcţia unor polipeptide specifice.

N.B. Oligonucleotidele aptameri sunt cele care pot lega o secvenţă de interes la proteina specifică.

5. BOLILE EREDITARE CANDIDATE LA TERAPIA GENICĂ

Condiţii:

1. Secvenţa codantă a genei în cauză trebuie să fie izolată şi să se exprime după transfecţia celulelor în cultură.
2. Controlul expresiei genei să fie mai puţin strict.
3. Să existe mijloc de transfer al genei active într-un număr cît mai mare de celule afectate.
4. Afecţiunea să fie monogenică – în special recesivă, deoarece persoanele afectate nu au produs genic, deci chiar un nivel scăzut al expresiei genice poate avea un efect benefic.
5. Simtomatologia să fie consecinţa insuficienţei activităţii genei care poate să fie compensată prin aport de genă sau metode de augmentare genică.

Scanned with OKEN Scanner

6. Celulele ţintă să fie uşor accesibile, cultivabile (sînge, piele) şi reinserabile la pacienţi, permiţînd transferul genei în *ex vivo*.
7. Mărimea redusă a ADN codant inserat într-un vector.

Afecţiunile ereditare care pot beneficia de terapia genică:

- imunodeficienţă severă (ADA);
- hemofilie A;
- hemofilie B;
- fibroză chistică de pancreas;
- distrofie musculară Duchenne/Becker;
- deficienţă de α1-antitripsină;
- fenilcetonurie;
- boală Gaucher;
- mucopolizaharidoze;
- alfa şi beta thalasemie;
- siclemie;
- nanism hipofizar;
- hipercolesterolemie familială;
- boală Tay-Sachs.

Primul protocol aprobat (1990) se referă la tratarea deficienţei de adenozin dezaminază (ADA) – o afecţiune imunodeficientă – şi constă în transferul ex vivo al genei ADA urmat de reinfuzia celulelor corijate la bolnav. Succesul depinde de transferul genic în celulele măduvei osoase.

După 1990 au fost mai dezvoltate protocoale de terapie genică şi pentru următoarele afecţiuni:

- hipercolesterolemia familială;
- fibroza chistică de pancreas;
- distrofia musculară Duchenne;
- hemofiliile A şi B;
- deficitul de α1-antitripsină;
- talasemiile şi siclemia;
- bolile de stocaj lisosomal.

6. BOLILE DOBÎNDITE CANDIDATE LA TERAPIA GENICĂ

Principial, toate afecţiunile care beneficiază de medicaţie proteică ar putea fi tratate prin transfer genic; în această situaţie, gena ar putea avea rolul unei "minicentrale" de sinteză şi distribuţie a medicamentului la nivelul celulelor ţintă. De asemenea, în unele boli infecţioase, ADN administrat ar putea interfera cu agenţii infecţioşi, blocîndu-le activitatea.

Din categoria bolilor dobîndite, cele mai multe protocoale au fost aprobate în oncologie şi cardiologie.

6.1. Terapia genică a cancerului

Obiective

În cele două tipuri de tumori, produse fie prin activarea oncogenelor (onc), fie prin inactivarea genelor supresoare de tumori (GST), se urmăresc aceleaşi obiective:

- O distrugerea artificială a celulelor canceroase;
- O stimularea distrugerii naturale a celulelor canceroase prin stimularea răspunsului imun (creşterea imunogenităţii tumorale asociată cu neutralizarea efectelor imunosupresive ale tumorii);
- O protejarea celulelor normale de efectele chimio- şi radioterapiei;
- O stimularea activităţii genelor supresoare de tumori.

6.1.1. Inhibiţia oncogenelor prin:

- oligonucleotide specifice antisens sau ribozime care să se asocieze şi să distrugă ARNm oncogenic;
- administrarea de oligonucleotid specific pentru formarea de triplu helix;
- utilizarea de anticorpi anticelulari sau oligonucleotide aptameri care se asociază specific şi inactivează oncoproteina.

6.1.2. Stimularea activităţii GST prin inserţia unei GST de tip "sălbatic" şi prin terapie de augmentare genică (GAT).

6.1.3. Distrugerea artificială a celulelor canceroase prin introducerea de gene toxice (gene suicid) care sunt responsabile de o toxicitate condiţionată, produşii lor fiind enzime capabile de a transforma o moleculă non-toxică într-un toxic celular. De exemplu, timidinkinaza (TK) din virusul herpes simplex (HSV 1 TK) este netoxică pentru celulele eucariote; celulele infectate cu HSV pot fi distruse prin expunere la agenţi nucleazici de tip GANCYCLOVIR sau ACYCLOVIR, la care TK este sensibilă. Practic, se injectează HSV cu TK în celulele tumorale, urmat apoi de un tratament cu agenţi nucleazici care vor distruge HSV şi, în acelaşi timp, vor produce o distrugere a celulelor tumorale din jur (efect *bystander*). Metoda s-a aplicat în terapia tumorilor cerebrale în stadiile III, IV şi în terapia melanoamelor.

6.1.4. Creşterea antigenităţii celulelor canceroase (imunoterapie activă) conduce la stimularea răspunsului imun in vivo prin:

- creşterea imunogenităţii tumorii prin inserţia unor gene care codifică antigene străine împotriva cărora să se dezvolte un răspuns imun citotoxic;
- creşterea activităţii antitumorale a celulelor imune prin inserţia genelor care codifică citokine (IL2, IL4, TNF, GM-CSF);
- inducerea producerii în ţesuturile normale de substanţe antitumorale (interferon);
- producerea de vaccinuri recombinante pentru terapia tumorilor (BCG care exprimă antigene tumorale);
- blocarea mecanismelor prin care tumorile evită distrucţia imunologică (prin introducerea genei care codifică mesajul antisens IGF1, deci blocarea producţiei de IGF1).

Imunoterapia activă include peste 80% din protocoalele de imunoterapie genetică în cancer.

N.B. Imunoterapia adoptivă se referă la aportul de efectori celulari antitumorali modificaţi genetic, esenţiali pentru limfocitele T infiltrante ale tumorilor (*Tumor Infiltrated T Lymphocytes" – TIL*) care sunt mai eficace in vivo decît limfocitele T activate prin IL2.

Scanned with OKEN Scanner

6.1.5. Transferul genelor protectoare se face pentru protejarea celulelor de efectele toxice ale chimioterapiei. Se introduce cu ajutorul retrovirusurilor gena care codifică MDR1 (*Multiple Drug Rezistance Type 1*) în celulele măduvei osoase, conferind celulelor stem o protecție față de efectele dozelor mari de taxol.

N.B. În 1999, aproximativ 2000 de pacienți cu cancer au fost incluși în peste 200 de protocoale de terapie genică.

6.2. Terapia genică în bolile cardiovasculare

Disfuncția celulelor endoteliale care implică tulburări vasculare în HTA, boala coronariană sau transplant a pus problema lărgirii spectrului terapeutic vizînd remodelarea vasculară și creșterea fluidității sanguine.

Celulele endoteliale situate la interfața dintre sînge și peretele vascular servesc ca senzori și traductori de semnale, coordonînd balanța homeostatică a vaselor prin producerea de factori care reglează tonusul muscular, coagularea, creșterea și moartea celulară.

Bolile vasculare ocluzive se caracterizează prin acumularea celulelor musculaturii netede a vaselor, a celulelor inflamatorii și a proteinelor matricei extracelulare în spațiul subintimal, conducînd la formarea neointimei; agenții terapeutici au rolul de a preveni și opri acest proces neoformator.

Remarcabile progrese ale terapiei genice s-au făcut în:

- stimularea angiogenezei în cadrul bolilor ischemice;
- tratarea arteriopatiei aterosclerotice a membrelor inferioare prin transfer de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*);
- tratarea restenozării postangioplastie transluminală prin transfer genic.

Toate acestea constituie de fapt principalele complicații ale bolii ateromatoase.

În alte tipuri de afecțiuni (boli specifice ale musculaturii cardiace, hipercolesterolemie, HTA, anomalii ale hemostazei) s-a încercat terapia genică substitutivă, dar eficacitatea și durata expresiei transgenei este limitată.

Dificultățile apărute țin mai mult de transferul genic, deci de vectorologie. S-au utilizat atît administrarea directă a ADN, cît și cu ajutorul vectorilor, obținîndu-se stimularea angiogenezei. Administrarea directă a ADN plasmidic sau a vectorilor non-virali cu ADNc VEGF în musculatura cardiacă sau în peretele vascular poate da o expresie locală a proteinei (limitată în timp de la 15 zile pînă la cîteva luni; administrările se pot însă repeta). Metoda este foarte simplă, mai ales că ADN pentru VEGF poate fi preparat în laborator, fără intervenția unui partener industrial.

Administrarea vectorilor virali pentru transferul genic in vivo are o eficiență mult mai mare decît cu ADN plasmidic, dar prezintă dezavantajele acestor vectori în ceea ce privește declanșarea reacțiilor imunitare, a citotoxicității, precum și a posibilei activări a oncogenelor.

6.2.1. Stimularea angiogenezei în bolile ischemice

Angiogeneza este activată de VEGF și FGF (*fibroblast growth factor*) care sunt capabili de a asambla componentele răspunsului angiogenic in vitro și in vivo.

Administrarea FGF sub formă de proteine recombinante produce o serie de procese de revitalizare posthipoxică materializată printr-un răspuns angiogenic asociat cu dezvoltarea unei circulații colaterale. Realizată după 1990, administrarea FGF direct în miocard (cu ocazia intervențiilor chirurgicale pentru triplu pontaj coronarian) a produs, la aproximativ 3 luni, o neovascularizație ce depășea zona injectabilă.

A) *La nivelul arterelor periferice*

Primele tentative de terapie angiogenică s-au efectuat în 1996 în arterita cronică obliterantă stadiile III/IV, introducîndu-se în peretele arterial, pe cale endovasculară, în amonte de zona ocluzată, un plasmid cu ADN complementar VEGF (terapie directă). La 3 luni au apărut primele semne de ameliorare funcțională demonstrate și angiografic, ca și prezența unui edem unilateral și a angioamelor stelare la nivelul membrului implicat, demonstrîndu-se acțiunea angiogenică locală.

Încercările terapeutice s-au extins ulterior la alte loturi de pacienți cu arterită obliterantă, injectîndu-se intramuscular plasmid cu ADNc VEGF 165, injecția repetîndu-se la un interval de 15 zile. S-au obținut rezultate clinice și funcționale benefice (diminuarea durerii, cicatrizarea ulcerelor cutanate, ameliorarea criteriilor angiografice de perfuzie), cu creșterea VEGF circulant la 1-2 săptămîni postterapie. Administrarea intraarterială a plasmidului cu VEGF 165 accelerează repararea endotelului, cu recuperare funcțională mai bună.

B) La nivel coronarian

În 1998 s-au comunicat primele tentative de terapie genică în chirurgia cardiacă prin administrarea de ADNc VEGF 121 vectorizat cu adenovirus E1-/E3- intramiocardic (prin minitoracotomie) sau în peretele arterelor coronare în completarea pontajelor coronariene.

Probleme discutabile:

1. Alegerea metodei de inducere a angiogenezei (proteina sau transgena); în primul caz se pune problema duratei limitate a acțiunii proteinei terapeutice, ceea ce necesită administrări repetate, deci cost ridicat; de aceea ar fi preferabilă administrarea transgenei care poate avea o expresie pe termen mai lung.
2. Limitarea acțiunii angiogenice la teritoriul ischemic. S-a constatat faptul că factorii de angiogeneză administrați în afara stărilor de hipoxie sau ischemie nu induc neovascularizație, ceea ce ar explica selectivitatea acțiunii acestor factori numai pentru un mediu hipoxic – efect care s-ar datora următoarelor fenomene:
   - hiperexpresia receptorilor specifici ai factorilor angiogenici (VEGF sau bFGF – Basic FGF) în condiții de hipoxie;
   - activarea metaloproteazelor din matricea extracelulară;
   - activarea factorilor stabilizatori ca angiopoietinele.

Scanned with OKEN Scanner

Se utilizează preferenţial VEFG deoarece:
- acţionează selectiv pe receptorii celulelor endoteliale;
- este sintetizat natural în condiţii de hipoxie/ischemie;
- există natural sub formă solubilă (izoforma VEGF 121 şi VEGF 165);
- stimulează expresia NO-sintetazei endoteliale care are o activitate protectoare asupra peretelui vascular;
- stimularea "arteriogenezei" şi nu numai a angiogenezei, mecanismele rămînînd necunoscute (se diferenţiază de mecanismele clasice de revascularizare a teritoriului ischemic prin apariţia şi a arteriolelor cu musculatură netedă în peretele lor, nu numai a capilarelor).

3. Existenţa unor dezavantaje – factorii angiogenici VEGF administraţi pe cale sanguină ar putea produce:
   - stimularea angiogenezei tumorale şi apariţia metastazelor;
   - dezvoltarea retinopatiei de tip diabetic.

   De aceea se preferă utilizarea transferului genic şi limitarea administrării directe a proteinei.
4. Alte situaţii patologice potenţial beneficiare de stimularea angiogenezei ar fi: grefa de lambou cutanat, cicatrizarea ulcerelor sau a plăgilor chirurgicale şi hipertensiunea arterială pulmonară (transfer pulmonar al genei VEGF – ar creşte patul anatomic).

6.2.2. Restenozarea postangioplastie

Terapia de elecţie a revascularizaţiei folosită în bolile coronariene sau vasculare periferice este angioplastia percutană, dar, în 20-40% din cazuri, apare procesul de restenozare determinat de două fenomene: formarea neointimei şi un fenomen de remodelaj constrictiv care diminuează diametrul extern al vasului. Pentru diminuarea acestor efecte se folosesc endoproteze arteriale metalice (stent) care previn remodelajul constrictiv, la care se asociază medicaţia antiproliferativă.

Pentru aplicarea unei terapii genice eficiente antirestenozare este necesară rezolvarea următoarelor probleme:
- identificarea ţintelor terapeutice;
- folosirea unor vectori eficienţi;
- folosirea unor catetere adecvate introducerii vectorilor în peretele arterial.

Ţinta terapeutică importantă constă în blocarea proliferării celulare prin trei tipuri de strategie:
1. *strategia citostatică* – va bloca ciclul celular al celulelor musculare;
2. *strategia citotoxică* – distrugerea celulelor în diviziune cu enzime de origine virală/bacteriană producătoare de substanţe toxice;
3. *strategia paracrină* – producerea locală a unui factor care să limiteze răspunsul.

Problemele de vectorologie se referă la diminuarea eficacităţii vectorilor virali în cazul aterosclerozei, fiind necesare concentraţii virale mai mari care au însă efecte citotoxice. De aceea se folosesc liposomi atît pentru transfer genic, cît şi pentru oligonucleotide antisens în peretele arterial. În general nu se poate aprecia cantitatea de vector prezent din cauza posibilei diseminări la distanţă a produşilor genici prin reţeaua sanguină colaterală.

6.3.3. Alte domenii cardiovasculare de aplicare a terapiei genice

- *Hipercolestoremia familială* – în 1993, hepatocitele obţinute după hepatectomia parţială au fost transfectate prin retrovirus conţinînd gena codantă pentru receptor LDL şi readministrate pacientului prin vena splenică, obţinîndu-se o diminuare cu 20% a concentraţiei LDL şi o creştere a nivelului HDL;
- *Cardiomiopatia hipertrofică*;
- *Sindromul QT lung*;
- *Insuficienţa cardiacă* – pentru a creşte numărul celulelor contractile, s-au încercat următoarele surse: grefe de miocite neonatale, reintrarea în ciclul celular a miocitelor adulte, administrarea de factori de transcripţie musculari (familia MyoD) pentru a induce transformarea fibroblaştilor existenţi în celulele contractile.

Scanned with OKEN Scanner

68. PROBLEME DE ETICĂ ÎN TERAPEUTICA MEDICALĂ

DEFINIŢIE: ***Bioetica*** este ştiinţa care, utilizînd o metodologie interdisciplinară, are drept obiect examenul sistemic al comportamentului uman în domeniul ştiinţelor vieţii şi al sănătăţii, analizat în lumina valorilor şi principiilor morale.

Medicina secolului XX a fost influenţată de două revoluţii: revoluţia terapeutică şi revoluţia biologică (cu impact în domeniul eredităţii, al reproducerii şi al fiziologiei sistemului nervos). Revoluţia terapeutică a început odată cu introducerea în practică a sulfamidelor (Domagh în 1937) şi a penicilinei (Fleming în 1943). Ea a condus la victoria asupra unor boli considerate incurabile şi a schimbat destine. Aceste două revoluţii au impus transformarea eticii medicale într-o ştiinţă nouă – bioetica.

Reflexia bioetică se bazează pe *fapte* şi pe *reguli* şi *principii*. Faptele nu constituie morala. Bioetica nu impune principii abstracte asupra realităţii, ci doreşte să adere la fapte, la realitate. Pentru aceasta are nevoie de principii şi reguli de bază. Reflexia bioetică rezidă în două principii fundamentale, recunoscute unanim şi complementare – unul predominant subiectiv, esenţial în etică, altul predominant obiectiv care ia în considerare absolutul:

- respectul vieţii;
- respectul autodeterminării persoanei.

Aceste principii fundamentale sunt susţinute şi de alte principii împrumutate din marile teorii etice.

1. PRINCIPIILE GENERALE ALE BIOETICII

1.1. Autodeterminarea persoanei

Practica medicinii şi cercetării se opreşte la raporturile de încredere între pacient şi medic, între subiect şi cercetător. Evoluţia mentalităţilor legate de dezvoltarea tehnologiei biomedicale a atras atenţia asupra autonomiei pacienţilor şi subiecţilor, deci asupra propriei lor responsabilităţi. Se pune accentul asupra acestui atribut al persoanei: autonomie, autodeterminare, inviolabilitatea persoanei. În bioetică, autonomia este principiul prioritar, fundamental.

1.1.1. Justificarea principiului

Autorii atribuie justificări diferite acestui principiu. Putem nota două justificări esenţiale:

- ❒ Prima ţine de *natura demnităţii persoanei umane*. Autonomia persoanei fondează principiul autodeterminării. Recunoaşterea sa este de altfel rădăcina democraţiei: toţi cetăţenii sunt egali în drepturi.
- ❒ A doua ţine de *natura raportului medic-pacient*, cercetător-subiect. Există un fel de contract între medic şi pacientul său. Cînd pacientul se încrede în medicul său, acesta nu renunţă la autonomia sa. Respectul pentru libertatea pacientului sau a subiectului cercetării necesită segmentarea stabilirii relaţiei de încredere; fără încredere, medicina nu poate exista. Principiul respectului autonomiei operează diferit în funcţie de pacient: adult conştient şi responsabil, capabil de a lua decizii sau, dimpotrivă, un copil sau un bolnav confuz.

1.1.2. Proprietăţile principiului autodeterminării

Principiul autodeterminării se bazează pe autonomia libertăţii umane. În drept, acest principiu nu este exclusiv: el este necesar, dar nu şi suficient. În realitate, principiul inviolabilităţii persoanei admite două interpretări: pe de o parte, nimeni nu poate fi tratat/experimentat fără consimţămîntul propriu – ceea ce reprezintă clar aplicarea principiului autonomiei – şi, pe de altă parte, poate fi interpretat ca o aplicare a principiului conservării vieţii atît timp cît protejează integritatea fizică şi mentală a persoanei faţă de actele nefaste.

1.2. Principiul respectului vieţii

Respectul vieţii constituie principiul cel mai des invocat în cultura occidentală ca o justificare a normelor morale, a regulilor de drept, a politicii sociale şi a drepturilor omului. Acest principiu îşi are originile din timpuri străvechi, în religiile orientale (în special hinduse), în tradiţia iudeocreştină, precum şi în jurămîntul lui Hipocrate. Nu şi-a pierdut însă importanţa atunci cînd morala şi dreptul

Scanned with OKEN Scanner

s-au detaşat de religie. Acest principiu exprimă faptul că viaţa umană în particular are o valoare inestimabilă, de aceea trebuie apărată şi protejată, recunoscîndu-i-se astfel caracterul ei sacru.

1.3. Principiul utilitarist

Se referă mai mult sau mai puţin explicit la teoriile etice bine cunoscute de filozofi şi economişti:

- un act se evaluează pornind de la costuri şi beneficii;
- acceptabilitatea etică depinde de consecinţe;
- trebuie căutat ceea ce este mai bine pentru majoritate.

Se exclude dimensionarea ontologică a actelor umane.

1.4. Principiul universalităţii

Inspirat din teoria universalităţii a lui Immanuel Kant, acest principiu, care lărgeşte bazele eticii, poate fi pus în paralel cu regula de aur a religiilor orientale: "nu fă altora ceea ce nu vrei să ţi se facă ţie însuţi".

1.5. Principiul egalităţii

Se referă la faptul că toate persoanele umane sunt egale în drepturi şi valori. Principiul enunţă că pentru a alege subiecţii pentru îngrijiri medicale nu trebuie luate în considerare preceptele sociale, rasiale sau religioase.

1.6. Principiul justiţiei şi al echităţii

Se referă la faptul că trebuie favorizaţi cei mai dezavantajaţi. Din acest principiu derivă principiul diferenţei şi al egalităţii şanselor.

Principii etice în tradiţia hipocratică:

I. **Principiul binefacerii:** "să nu faci rău" (*"primum non nocere"*) – este constant reafirmat ca o necesitate de a face bine bolnavilor; poate fi exprimat şi sub altă formă: a pune în funcţie tot beneficiul posibil pentru pacient.

II. **Principiul bunăvoinţei:** nu este suficient să faci bine pacientului, este nevoie şi de voinţa pozitivă a acestuia de a i se face bine.

III. **Principiul confidenţialităţii:** raportul medic-pacient este fondat pe un contract natural şi legal; succesul medicinii rezidă în mare parte în încrederea pe care pacientul o are în medicul său.

Cuvintele "valori", "principii", "reguli" sunt deseori utilizate în domeniul bioeticii:

Valori	subordonate binelui indică atributele fiinţei umane	viaţa caracterul sacru al vieţii autonomia persoanei
↓ Principii	fixează atitudinile oferă orientări diverse	respectul vieţii interdicţia de a ucide autodeterminarea
↓ Reguli	determină atitudinile încadrează deciziile	exigenţa de a lua măsuri proporţionate informarea bolnavului

Tabelul 68.1

2. BIOETICA ŞI TERAPEUTICA MEDICALĂ

Revoluţia terapeutică s-a caracterizat şi printr-o competiţie economică reflectată în numărul mare de produse farmaceutice lansate pe piaţă. După Ivan Ilici, anual apar 15.000 de medicamente noi dintre care însă doar 3% sunt cu adevărat utile. În acelaşi timp, utilizarea medicamentelor nu este lipsită de riscuri. Penicilina, adesea utilizată neştiinţific, alergizează 6% din populaţie şi deţine locul IV în mortalitatea prin accidente medicamentoase.

Pe parcursul anilor, medicamentele utilizate în terapia celor mai anodine afecţiuni au determinat accidente.

- 1952 – 73 de copii decedaţi în Franţa din cauza pulberii de talc "Baumol";
- 1956 – 100 de persoane decedate după utilizarea în furunculoză a medicamentului "Stalinon";
- 1961-1962 – peste 20.000 de victime ale Thalidomidei;
- 1970 – 2 milioane de reacţii X la penicilină în campania de combatere a sifilisului în Taiwan.

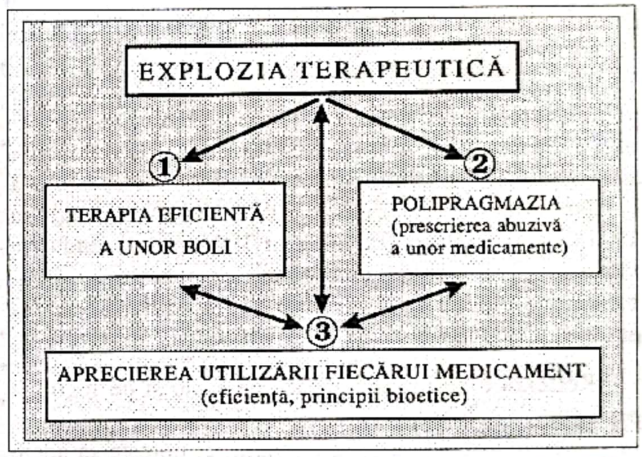


Figura 68.1
Consecinţele exploziei terapeutice

În acelaşi timp, terapeutica şi-a depăşit domeniul iniţial (utilizarea medicamentelor) incluzînd metode şi tehnici noi (transplant de ţesuturi şi organe, terapie genică etc.) şi deschizînd calea unor noi dezbateri etice.

Cel mai adesea, în terapeutica medicală, dezbaterea etică s-a axat pe patru teme principale:

(1) comportamentul medicului în relaţia sa cu bolnavul (alegerea şi utilizarea unei terapii);
(2) introducerea în terapeutică a unor noi medicamente (experimental);
(3) transmiterea informaţiilor legate de eficienţa unei terapii sau a rezultatelor unei cercetări;
(4) obligaţiile şi responsabilitatea producătorilor de medicamente.

2.1. Comportamentul medicului practician

În actul terapeutic, relaţia autentică medic-pacient apare ca un echilibru între autonomia bolnavului (exprima-

Scanned with OKEN Scanner

tă în consimţământ informat şi clar şi în confidenţialitate) şi respectarea mesajelor profesiei (exprimate în dreptul de a alege şi în secretul terapeutic).

2.1.1. Consimţământul liber şi informat

Într-o situaţie normală, în faţa unui adult capabil să-şi dirijeze propria viaţă, principiul autonomiei constă în aprobarea tratamentului medical sau a experimentului medical. Pentru a fi autentic, acest principiu trebuie să aibă două calităţi: libertatea şi claritatea.

Pentru a consimţi în mod clar, pacientul sau subiectul trebuie să posede informaţiile corespunzătoare; dar, pentru a fi autentic, consimţământul trebuie să fie şi liber, adică lipsit de fraudă sau coerciţii.

Substituirea consimţământului

Principiul consimţământului liber şi clar se aplică destul de bine ca o regulă generală în special cu adulţii conştienţi. În cazul persoanelor minore, handicapaţilor mental, comatoşilor şi persoanelor incapabile juridic, există unele principii etice în măsură să asigure respectarea autonomiei: căutarea consimţământului cel mai adecvat posibil, încercarea de a determina voinţa prezumtivă a bolnavului.

Unele aplicaţii permit ilustrarea acestor situaţii:

- în cazul minorilor, marea majoritate a legislaţiilor prevăd decizia părinţilor sau a tutorilor (autorităţii tutelare);
- aceeaşi atitudine se poate lua în cazul handicapaţilor mental; în măsura în care aceştia pot înţelege explicaţiile medicului privind tratamentul sau experienţa la care participă, trebuie obţinut un minim asentiment;
- cu un adult comatos, trebuie cercetat dacă acesta şi-a exprimat anterior stării comatoase voinţa într-o manieră explicită; dacă mărturia nu există, trebuie încercată determinarea voinţei prezumtive a bolnavului.

Consimţământul obţinut pe bază de informare prealabilă a bolnavului este o dovadă de conştiinţă profesională a medicului respectînd principiile loialităţii, utilităţii şi gradării. El are o latură morală, dar şi o latură juridică, legea prevăzînd ca principiu general faptul că "o persoană nu poate fi tratată medical fără consimţământ".

Informarea pacientului trebuie să se refere atît la terapia propusă, cît şi la alternativele existente. Forma informării trebuie să fie simplă şi inteligibilă, conţinutul să fie veridic, iar întinderea să fie adecvată amplorii gestului terapeutic.

Declaraţia OMS privind drepturile pacienţilor
– principii privind consimţământul informat –

1. Consimţământul informat constituie o condiţie preliminară pentru orice intervenţie medicală.
2. Pacientul are dreptul de a refuza sau de a opri o intervenţie medicală, dar implicaţiile refuzului trebuie explicate pe larg pacientului.
3. Atunci cînd pacientul este incapabil de a-şi exprima voinţa, dar este necesară o intervenţie medicală de urgenţă, consimţământul poate fi presupus, dacă nu există alte elemente exprimate anterior care să ateste în mod explicit refuzul acordării consimţământului.
4. Atunci cînd este necesar consimţământul unui reprezentant legal, dar se impune intervenţia de urgenţă, actul medical poate fi realizat fără consimţământul reprezentantului.
5. În măsura posibilităţilor permise de situaţia lor, pacienţii (minori sau adulţi) vor fi totuşi incluşi în procesul de luare a deciziilor chiar atunci cînd este necesar consimţământul unui reprezentant legal.
6. Dacă reprezentantul legal refuză să-şi dea consimţământul, dar medicul crede ferm că intervenţia medicală este în interesul pacientului, decizia trebuie solicitată unui tribunal sau a unei alte forme de arbitraj.
7. În orice altă intervenţie în care pacientul este incapabil să-şi dea consimţământul şi unde nu există reprezentant legal sau un reprezentant desemnat de pacient special pentru acest scop, se vor lua măsuri corespunzătoare pentru a asigura un proces de înlocuire a deciziei, ţinîndu-se seama, pe cît se poate, de dorinţele cunoscute ale pacientului.
8. Consimţământul informat al pacientului este o condiţie preliminară pentru participarea la procesul de învăţămînt medical.

2.1.2. Confidenţialitatea

Constituie o obligaţie în practica medicală, justificîndu-se printr-o varietate de puncte de vedere:

- ca valoare în sine;
- în ideea respectului pentru intimitate;
- ca manifestare a respectului pentru autonomie;
- ca valoare care conduce la idealul utilitarist al maximizării asigurărilor sociale.

Confidenţialitatea exprimă conceptul secretului medical şi are la bază dreptul fundamental al individului la intimitate, ca o expresie a umanismului medical. Se întinde de la datele personale pînă la diagnostic şi tratament.

Excepţii de la confidenţialitate:

- ◊ încălcarea confidenţialităţii pentru binele bolnavului – forţînd decizii terapeutice prin indiscreţie (ex.: comunicarea cu familia);
- ◊ încălcarea confidenţialităţii faţă de personalul medical solicitat pentru consultul interclinic;
- ◊ încălcarea confidenţialităţii pentru a proteja şi/sau pentru a nu leza interesele unui terţ nevinovat.

Declaraţia OMS privind drepturile pacienţilor
– principii privind confidenţialitatea –

1. Toate informaţiile privind starea de sănătate a pacientului, condiţia sa medicală, prognosticul şi tratamentul sunt confidenţiale (chiar şi după moartea pacientului).
2. Informaţia confidenţială poate fi divulgată numai cu consimţământul explicit al pacientului sau cînd există dispoziţii juridice în acest sens.
3. Toate datele identificabile ale pacientului trebuie protejate; protecţia datelor trebuie să fie corespunzătoare manierei de stocare a acestora.
4. Pacienţii au dreptul de a avea acces la fişele lor medicale sau la orice evidenţe legate de diagnostic, tratament şi îngrijiri şi de a primi o copie după dosarul şi fişele lor medicale sau părţi din acestea; aceasta exclude însă da-

Scanned with OKEN Scanner

tele care implică o terță persoană.

5. Pacienții au dreptul de a solicita corectarea, completarea, eliminarea, clarificarea și/sau aducerea la zi a datelor personale și medicale care sunt necorespunzătoare, ambigue, depășite sau care nu sunt relevante pentru diagnostic, tratament, îngrijire.

6. Nu este admisă intervenția în viața particulară a pacientului sau în viața de familie decît în cazul în care, pe lîngă consimțămîntul pacientului, aceasta poate fi justificată ca necesară diagnosticului, tratamentului sau îngrijirii bolnavului.

7. Intervențiile medicale pot fi efectuate numai atunci cînd există respectul necesar față de intimitatea individului; aceasta înseamnă că o intervenție poate fi efectuată numai în prezența acelor persoane care sunt necesare acesteia dacă pacientul nu a solicitat/admis altfel.

8. Pacienții internați în unități medicale au dreptul la facilități care să le asigure dreptul la intimitate, îndeosebi în situațiile în care li se acordă îngrijire personală, examinări sau tratament.

2.1.3. Alegerea terapiei și secretul terapeutic

Fără a constitui o limitare a autonomiei bolnavului, alegerea terapiei constituie nu numai un drept al medicului, dar și o obligație a acestuia care ține de esența exercitării profesiei medicale. Medicul are obligația:

* de a individualiza terapia în funcție de fiecare pacient;
* de a cunoaște indicațiile, contraindicațiile și efectele adverse pentru fiecare mijloc terapeutic ales;
* de a evalua corect raportul beneficiu/risc;
* de a pregăti mijloacele de înlăturare a accidentelor și incidentelor care pot apărea în activitatea terapeutică indiferent de mărimea riscului prognozat;
* de a informa bolnavul și de a obține consimțămîntul.

Această ultimă obligație poate rareori suferi limitări și astfel s-a impus, ca situație de excepție, noțiunea de *"secret terapeutic"*.

Din rațiuni care țin de apărarea intereselor majore ale pacientului, informarea poate să nu fie exhaustivă sau poate fi distorsionată.

În funcție de tradițiile religioase, culturale și de profilul psihologic al pacientului pot exista cazuri în care comunicarea adevărului este mult mai periculoasă decît "minciuna pioasă" și păstrarea secretului privind diagnosticul real și prognosticul. În această situație, informarea și obținerea consimțămîntului pentru o anumită terapie ar putea descoperi bolnavului realitatea și l-ar determina la acte necugetate. Dimpotrivă, secretul privind terapia l-ar plasa într-o stare de incertitudine în care, cel mai adesea, speranța nu este alungată.

Atenție! Secretul terapeutic față de pacient este o stare de excepție! El nu poate fi folosit decît dacă medicul poate dovedi ulterior justețea deciziei, aceasta trebuind luată numai în cadrul unui consult cu alți colegi și cu susținerea recomandării prin avizul unui comitet de bioetică.

2.2. Introducerea în terapeutică a unor noi medicamente (experimentul clinic) și/sau aprecierea eficacității acestora (cercetarea clinică)

Cercetările biomedicale conduc către o mai bună înțelegere a biologiei și o îmbunătățire a stării de sănătate. Îmbunătățirea strategiilor pentru profilaxie și tratament este un imperativ etic în medicină. Pînă foarte recent, progresul depindea foarte mult de procesul de observare atentă a grupurilor de pacienți care urmau o terapie nouă și promițătoare. Rezultatul reieșea din compararea cu observațiile anterioare pe grupurile care urmau tratamentul standard. *Experimentele clinice* au devenit astăzi mijloacele preferate în evaluarea unor manevre terapeutice și a unui diagnostic nou. *Cercetarea clinică* randomizată este o tehnică recomandată datorită eficienței și credibilității rezultatelor tratamentului care include controale randomizate. Era modernă a experiențelor randomizate a început în 1950 cu evaluarea streptomicinei la pacienții cu tuberculoză. De atunci, tehnica de experimentare și metodele au continuat să se perfecționeze. În plus, aspectele etice ale acestor experimente pe pacienți au fost discutate în mod activ. Experiențele randomizate constituie mijloacele cele mai științifice și mai etice ale evaluării noilor terapii. Există un conflict potențial între rolul medicului și cel al cercetătorului științific medical și, pentru acest motiv, societatea a creat mecanisme pentru a se asigura că interesele individuale ale pacienților sunt satisfăcute, astfel încît aceștia să poată opta dacă să participe sau nu la un experiment medical.

Cercetarea clinică. Istoria medicinii a arătat existența unor terapii care au fost larg folosite și apoi s-au arătat a fi ineficiente sau toxice. Exemple relativ recente ale unor astfel de manevre terapeutice sunt: înghețarea gastrică pentru ulcerul peptic, radioterapia pentru acnee, MER-29 pentru scăderea colesterolului și thalidomida pentru sedarea gravidelor. Motivația folosirii lor include lipsa unei înțelegeri complete a biologiei și fiziopatologiei umane, precum și folosirea unor metode observaționale inadecvate. Experimentarea clinică prin mijloace randomizate și cercetările clinice controlate încalcă periodic convenția dintre medic și pacient. S-a acuzat faptul că medicii implicați în cercetările clinice sacrifică interesele pacientului (a cărui participare o solicită) pentru binele viitorilor pacienți afectați de aceeași boală. Cercetările clinice randomizate sunt un element important în spectrul cercetărilor biomedicale. Îndeplinite corect, cu încuviințare informată, echipaj clinic și un plan adecvat pentru a răspunde întrebărilor puse, cercetările clinice randomizate protejează pe medicii și pacienții lor de terapiile ineficace sau nocive.

Medicii și pacienții trebuie să fie conștienți de falia ce separă terapia promițătoare de cea experimentată, distincția implicînd cercetări randomizate. Alternativa de a folosi metodele vechi nu este de acceptat.

Instituțiile medicale și cercetătorii individuali operează astăzi cu două seturi puternice de valori și scopuri: pe de o parte continuarea și dezvoltarea cercetării științifice, iar pe de altă parte furnizarea unor terapii eficiente și cît

Scanned with OKEN Scanner

mai umane pentru pacienţi. Prin interacţiuni complexe, acestea devin armonioase, chiar complementare, consolidîndu-se reciproc. Cercetarea ştiinţifică şi terapia umană pot ajunge uneori în conflict, existînd tendinţa de a se prefera continuarea procesului cunoaşterii în detrimentul tratamentului etic al pacienţilor. Sarcina bioeticii este de a face ca acest conflict, chiar dacă inevitabil, să fie minim.

Experimentul în medicină este larg răspîndit şi este indicat atunci cînd:

1) există terapii bine cunoscute şi larg folosite care pot avea rezultate diferite în anumite cazuri şi de aceea este necesară testarea eficienţei şi a efectelor secundare ale unor noi produse; asemenea experimente se vor practica în mod restrîns deoarece riscurile lor sunt imprevizibile;
2) tratamentele vechi sunt folosite pentru tratarea altor afecţiuni (ex.: aspirina ca antiagregant plachetar) sau atunci cînd inovaţiile terapiei apar ca un aspect principal al îngrijirii pacientului (ex.: injectarea unei substanţe de contrast într-o arteră urmărindu-se nu opacizarea, ci embolizarea ei); similar apare necesitatea experimentului atunci cînd se fac eforturi de a îmbunătăţi o tehnică mai veche (ex.: trecerea de la vagotomia selectivă la cea supraselectivă); experimentele din această categorie se practică mult mai des, făcînd parte din ceea ce s-ar numi "libertatea de actiune a medicului";
3) nu există o terapie eficientă.

2.2.1. Experimentarea medicamentelor

Experimentarea unui medicament are două etape:

- studiile în laborator;
- studiul/experimentul pe om.

2.2.1.1. Studiile de laborator se întind pe o perioadă lungă de timp şi sunt indispensabile, dar nu sunt suficiente, fiind considerate ca o obligaţie preliminară a evaluării oricărui medicament; cuprind cercetări fizico-chimice, dar şi experimentul pe animal, studii în culturi celulare etc. şi au drept scop acumularea unor informaţii privind farmacodinamia, farmacocinetica, eficienţa şi efectele adverse.

În această etapă, aspectele bioetice privesc comportamentul uman în experimentele pe animal. Se pare că etica cercetării medicale şi bioetica generală (care se referă la viaţa tuturor vieţuitoarelor) nu au fost atrase de tema noastră din cauza simplităţii raportului dintre participanţii la actul experimentului pe animal. Dacă în problema consimţămîntului există doi actori (medicul şi pacientul), iar în problema experimentului pe embrion există patru – cei doi donatori de gameţi, cercetătorul şi embrionul care se dezvoltă, experimentul pe animal pare a avea doar un singur actor – cercetătorul ştiinţific (datorită concepţiei că animalele nu sunt capabile de sentimente, de acţiuni etice sau nonetice, morale şi imorale şi nu au responsabilităţi.

Subliniem faptul că etica experimentelor pe animale este parte integrantă a bioeticii umane, atît a celei generale, cît şi a celei medicale. Animalele au tipare de comportament, intra- şi interspecifice, care sunt caracterizate prin termeni folosiţi şi la descrierea comportamentului uman (agresiv, grijuliu etc.), iar adesea se folosesc termeni etici despre comportamentul animal (cum ar fi "cîine bun – cîine rău"). Prin antropomorfismul comportamental se sugerează, din punct de vedere etologic, un adevărat comportament non-etic al animalului.

Experimentele pe animale sunt necesare, aşa cum sunt necesare experimentele pe bolnavi sau cele făcute pe voluntari sănătoşi, chiar dacă nu există un beneficiu terapeutic imediat. Consimţămîntul unor comitete de etică nu trebuie să vizeze exclusiv criteriul durerii pentru a conclude dacă acest experiment este etic sau nu. Experimentatorii pe animale trebuie să rămînă demni, luînd în considerare la rîndul lor animalul pe care lucrează, orice abuz fiind degradant. În acest sens, *Articolul 8* din *Declaraţia Universală a Drepturilor Animalelor* (proclamată în 1978 la sediul UNESCO din Paris) precizează:

1. Experienţele pe animale, care implică suferinţă fizică sau psihică, sunt incompatibile cu drepturile animalului, indiferent dacă este vorba de o experienţă medicală, ştiinţifică sau de orice fel.
2. Metodele de înlocuire a folosirii animalelor trebuie dezvoltate şi puse în practică în mod sistematic.

2.2.1.2. Etapa cercetării pe om (experimentul clinic)

În cercetarea sau în lansarea unui produs medical există în mod necesar etapa în care rezultatele prezumtive trebuie confirmate prin experiment pe om. Orice produs farmaceutic care a fost testat doar pe animale are o valoare limitată în acceptarea de către comunitate, condiţia sine qua non fiind beneficiul cert pentru bolnav. Esenţială pentru un produs farmaceutic este prima folosire pe om, impunînd decizia crucială dacă să facă sau nu acest pas. Datele furnizate timp de mai mulţi ani de un corp larg de experţi – chimişti, farmacişti, farmacologi şi toxicologi – vor cuprinde rapoarte asupra acţiunii produsului în vitro şi în vivo la bacterii şi pe animale. Înainte de prima administrare la om, este nevoie să se răspundă la cîteva întrebări esenţiale:

1) Există suficiente argumente care să sugereze faptul că produsul ar putea avea eficienţă terapeutică pentru a justifica cercetarea lui pe om?
2) Există suficiente date cu privire la absorbţia, distribuţia, metabolizarea şi excreţia produsului la unele specii animale pentru a permite calcularea primelor doze care ar urma să fie administrate omului?
3) Dovezile toxicologice sugerează că nu există nici un risc nerezonabil (previzibil şi prea mare)?

Considerînd că s-a răspuns mulţumitor la aceste întrebări, este acceptabilă trecerea la testarea premisei că produsul are potenţial terapeutic pentru om.

Orice experimentare a unui nou produs trece prin patru faze.

Faza I de experiment constă în studii monitorizate îndeaproape, făcute pe voluntari adulţi sănătoşi într-o unitate spitalicească de farmacologie clinică, dotată cu personal şi echipament special. În această etapă se determină relaţia toxicitate-doză.

Scanned with OKEN Scanner

Faza a II-a de experiment constă în evaluarea produsului la pacienți suferind de anumite boli bine definite și fără alte boli care să complice tabloul clinic. Astfel se vor identifica afecțiunile care răspund la tratament. În această fază sunt implicați 50-200 de pacienți, iar în timpul ei vor trebui să apară dovezi asupra activității terapeutice a produsului, dacă se profilează limite ale dozajului și dacă apar sau nu efecte adverse importante. În această fază și în faza următoare, clinicienii devin parteneri în cercetare pentru evaluarea produsului, împărtășind astfel sarcina etică și responsabilitatea juridică.

Faza a III-a de experiment este un program extins de evaluare clinică, incluzînd adesea peste 1000 de pacienți, pe parcursul căruia se fac studii extensive pentru testarea nivelului de eficacitate și inocuitate a noului medicament. Practic se determină:

- eficacitatea terapiei cu noul produs față de istoria naturală a bolii;
- momentul cînd noul produs este mai eficient decît terapia standard;
- eficacitatea noului produs față de terapia standard din punctul de vedere al reducerii morbidității.

Faza a IV-a (uneori după lansarea pe piață) este destinată furnizării de informații cu privire la efectele secundare (indezirabile sau pozitive) imediate sau tardive (farmaconigilența). În această etapă se urmăresc atît efectele asupra anumitor categorii de persoane netestate în faza a III-a – vîrstnici, copii, femei care alăptează, pacienți cu insuficiență hepatică sau renală, persoane care sunt tratate cu alte grupe de medicamente (antidiabetice, antihipertensive etc.), membrii unor colectivități ș.a., cît și efectele asupra generațiilor viitoare.

Abuzurile care pot apărea au determinat comunitatea medicală (începînd cu 1949 – după procesul de la Nürnberg) să elaboreze reguli și principii pe baza cărora un astfel de experiment poate fi efectuat. În final, ele au fost consfințite de Consiliul European și de legislația țărilor Comunității Europene, a Statelor Unite și Canadei.

Recomandarea Nr. R '90/3 a *Comitetului de Miniștri al Consiliului Europei* din 06.02.1990 sintetizează astfel conduita admisă în prezent:

Principii cu privire la cercetarea medicală (prin cercetare medicală se înțelege totalitatea încercărilor și experimentelor efectuate asupra ființei umane și al căror scop este de a îmbogăți cunoștințele medicale):

Principiul 1

Orice cercetare medicală trebuie efectuată în cadrul unui plan științific conform principiilor următoare.

Principiul 2

1) În cercetarea medicală, interesul și binele persoanei care se pretează a fi cercetată trebuie întotdeauna să prevaleze asupra interesului științific și al societății.

2) Riscurile la care se expune persoana care se pretează unei cercetări medicale trebuie să fie minime; ele nu trebuie să fie disproporționate în raport cu beneficiile pentru acea persoană și cu importanța obiectivului cercetării.

Principiul 3

1) Orice cercetare medicală nu poate fi efectuată fără consimțămîntul informat, liber expus și specific al persoanei care se pretează la aceasta, el putînd fi liber retras în orice fază a cercetării. Persoana care se pretează cercetării trebuie, înainte de a participa la aceasta, să fie avertizată cu privire la dreptul său de a-și retrage consimțămîntul.

2) Persoana care se pretează cercetării medicale trebuie să fie informată cu privire la obiectul acesteia și metodologia experimentării, precum și asupra riscurilor previzibile și a inconvenientelor pe care le-ar putea suferi în timpul cercetării. Informarea trebuie să fie suficient de clară și adaptată încît să permită acordarea sau refuzul consimțămîntului în deplină cunoștință de cauză.

3) Dispozițiile acestui principiu se vor aplica de asemenea reprezentantului legal și celor incapabili juridic de discernămînt în cazurile menționate la principiile *4* și *5*.

Principiul 4

Un incapabil juridic nu poate face obiectul unei cercetări medicale decît atunci cînd aceasta este autorizată conform principiului *5* și cu condiția ca reprezentantul său legal sau autoritatea sau individul autorizat sau desemnat, conform dispozițiilor de drept din țara sa, să consimtă la aceasta. Dacă incapabilul juridic este capabil de discernămînt, consimțămîntul său este de asemenea necesar și nici o cercetare nu poate fi întreprinsă dacă el nu-și dă acordul.

Principiul 5

1) Un incapabil juridic nu poate face obiectul unei cercetări medicale decît dacă el se poate aștepta la un beneficiu direct semnificativ pentru sănătatea sa.

2) Totuși, cu titlu excepțional, dreptul național poate autoriza cercetările pe un incapabil juridic a cărui sănătate nu va beneficia de acestea în mod direct, cu condiția ca această persoană să nu se opună cercetării, iar cercetările să fie efectuate în beneficiul persoanelor făcînd parte din aceeași categorie ca și el și ca rezultate științifice analoge să nu poată fi obținute pe persoane care nu aparțin aceleiași categorii.

Principiul 6

În timpul sarcinii și alăptării, femeile nu se pot preta unei cercetări medicale de care sănătatea lor sau a copilului nu ar beneficia în mod direct decît în cazurile în care această cercetare poate fi benefică altor femei sau copii care se găsesc în aceeași perioadă de viață și ca aceleași rezultate să nu poată fi obținute pe femei care nu sunt însărcinate sau care nu alăptează.

Principiul 7

Persoanele private de libertate nu pot face obiectul unei cercetări medicale decît dacă este de așteptat un beneficiu direct semnificativ pentru sănătatea lor.

Principiul 8

În ciuda principiului *3*, într-o situație de urgență, cînd un pacient este incapabil să-și dea consimțămîntul prealabil, o cercetare medicală nu poate fi efectuată decît dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:

Scanned with OKEN Scanner

- cercetarea de efectuat în cazul situației de urgență să fi fost planificată;
- planul cercetării sistematizate să fi fost aprobat de un comitet de etică;
- cercetarea să fie întreprinsă în beneficiul direct al sănătății pacientului.

Principiul 9

Orice informație cu caracter personal obținută cu prilejul unei cercetări medicale asupra persoanei care s-a pretat la aceasta trebuie să fie confidențială.

Principiul 10

O cercetare medicală nu poate fi întreprinsă decît dacă poate fi adusă proba satisfăcătoare a semnificației sale pentru persoana care s-a pretat.

Principiul 11

Orice cercetare medicală proiectată care nu corespunde criteriilor științifice și care nu poate răspunde problemelor puse este inacceptabilă chiar dacă maniera în care ea urmează a fi efectuată nu prezintă nici un risc pentru persoana care se pretează la cercetare.

Principiul 12

1) Cercetările medicale trebuie conduse de un medic sau de o persoană exercitînd deplina responsabilitate clinică și dispunînd de cunoștințe și calificare adecvată, care să-i permită rezolvarea oricărei eventualități clinice.

2) Medicul responsabil sau orice persoană din categoria celor menționate în paragraful precedent trebuie să se bucure de o totală independență profesională și trebuie să aibă puterea de a opri cercetarea în orice moment.

Principiul 13

1) Persoanele susceptibile de a face obiectul cercetărilor medicale nu trebuie să fie influențate să se supună într-o manieră care să compromită liberul lor consimțămînt și nu trebuie să primească nici un beneficiu material, dar cheltuielile și pierderile suferite pot fi rambursate și, dacă este cazul, se poate acorda o compensație modestă pentru inconvenientele inerente cercetării medicale.

2) Dacă persoana supusă cercetării este un incapabil juridic, reprezentanții săi legali nu trebuie să primească nici o remunerație sub orice altă formă exceptînd rambursarea cheltuielilor suportate.

Principiul 14

1) Persoanele care se supun cercetării medicale și/sau aparținătorii lor trebuie să fie indemnizați pentru daunele suferite prin cercetarea medicală.

2) În lipsa unui sistem existent care să asigure indemnizarea persoanelor lezate, statele vor garanta această indemnizație.

3) Clauzele care tind să limiteze indemnizarea victimei sunt nule și neavenite anticipat.

Principiul 15

Orice proiect de protocol de cercetare medicală trebuie să constituie obiectul unei evaluări etice efectuate de către un comitet independent și predisciplinar.

Principiul 16

Orice cercetare care este:
- neplanificată sau
- contrară principiilor precedente sau
- neconformă principiilor științifice în concepție sau care nu poate să răspundă întrebărilor puse

trebuie să fie interzisă sau, dacă a început deja, să fie oprită sau modificată chiar dacă nu prezintă nici un risc pentru persoana (persoanele) care se supun cercetării.

Declarația de la Helsinki

adoptată la "18th World Medical Assembly", Helsinki, 1964
revizuită la "29th World Medical Assembly", Tokyo, 1975

Introducere

Misiunea medicului este de a da sănătate pacienților.

Orice act medical sau sfat adresat pacientului, aflat în suferință fizică sau mentală, trebuie efectuat numai în spiritul utilității pentru pacient.

Principii de bază

1. Cercetarea medicală care implică subiecți umani trebuie efectuată:
- conform principiilor științifice;
- avînd la dispoziție posibilități tehnice conform standardelor (laboratoare, aparatură paraclinică);
- cu posibilități de documentare științifică la zi.

2. Cercetarea medicală trebuie efectuată în cadrul unui protocol bine documentat, discutat în prealabil cu un comitet special.

3. Cercetarea medicală clinică trebuie condusă de persoane competente în domeniu și supervizată de o persoană din același domeniu.

4. Cercetarea pe ființa umană se poate efectua numai ținînd cont de proporțiile riscului în ceea ce privește subiectul.

5. Raportul beneficiu/risc trebuie calculat înainte de începerea cercetării.

6. Se impune respectarea dreptului pacientului în ceea ce privește integritatea organismului său; orice experiment se va efectua în ideea protejării integrității fizice și mentale a pacientului respectiv.

7. Medicul implicat în experiment va încerca să prevadă consecințele posibile, efectuînd un *scor HAZARD* predictibil referitor la rezultatele experimentului.

8. Medicul coordonator al trialului este obligat să facă publice rezultatele adevărate ale experimentului său.

9. Fiecare pacient trebuie informat în mod adecvat asupra scopului experimentului, metodelor, beneficiilor scontate, riscurilor și a posibilelor neajunsuri. Se recomandă ca informarea și obținerea acordului să se facă în scris. Oricare pacient are dreptul să renunțe în orice moment la experiment.

10. Ținînd seama de relația de dependență a pacientului față de medic, se va încerca să se excludă orice influență din partea medicului curant asupra deciziilor pacientului.

11. În caz de malpractică, se vor lua măsuri conform legislației în vigoare.

În cazul incapacității fizice sau mentale a pacientului de a-și exprima acordul de participare la experiment sau dorința de a-l întrerupe, se vor lua măsuri în conformitate cu legislația țării.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetarea clinică

1. În timpul tratamentului pacienților, medicul curant trebuie să aibă libertatea de a decide, atunci cînd se pune problema salvării unei vieți sau/și de a îmbunătăți calitatea vieții.
2. Potențialul beneficiu, riscul și disconfortul cauzate de un nou tratament trebuie puse în balanță împreună cu efectuarea ultimului tratament standard existent.
3. În cadrul unui trial, fiecare pacient (inclusiv cei din lotul martor) trebuie să beneficieze de cele mai bune mijloace diagnostice și terapeutice existente.
4. Refuzul pacientului de a participa la un studiu nu trebuie să afecteze relația medic-pacient.

Principiile fiind clare, iar instituțiile deontologice de protejare a drepturilor subiecților experimentului (consimțămînt, confidențialitate, dreptul de a întrerupe experimentul) fiind ușor de delimitat, ne vom opri asupra unei probleme cu care medicul practician nu numai că se întîlnește, dar care (pentru fazele III-IV) este adesea cea care decide dreptul de a participa la un experiment. Cercetătorii exclud pacienții cu risc crescut, pe cei cu limite comunicaționale, femeile care pot deveni gravide, minoritățile (din cauza dificultăților de comunicare), copiii, bătrînii și alte grupuri din studiile de cercetare.

Comitetele etice pentru utilizarea subiecților umani în cercetare se opresc asupra aspectelor avantajoase ilustrate ca beneficii ale studiului, protecția față de riscurile cercetării și autonomia reflectată de consimțămîntul informat. Într-o situație optimă, un participant la o cercetare poate analiza această informație și poate lua decizia potrivită asupra participării. Din păcate, puțini indivizi au condițiile de a putea evalua complet riscurile și avantajele studiului. Unele cercetări umane sunt făcute pe indivizi bolnavi sau în condiții nefavorabile. Din aceste motive, este important pentru cercetători să-și programeze studiile pentru a minimaliza riscurile și pentru a limita pătrunderea subiecților cu risc crescut. Deoarece majoritatea situațiilor medicale sunt complexe și nu pot fi complet înțelese de către individul cu pregătire medie, cercetătorii au adoptat un mod de acces centrat pe protecția subiecților față de riscuri, mai mult decît pe menținerea autonomiei. În literatura despre etica cercetării se discută prea puțin *dreptul de participare la cercetare*. El derivă din principiile de autonomie prin care un individ își poate asuma riscurile în schimbul beneficiilor și nu poate fi oprit de la asumarea acestor riscuri. Un cercetător poate obține avantaje de la participarea la cercetare, incluzînd accesul la anumite droguri sau terapii.

Avantajele cercetării includ mai multe lucruri: de la intangibilul "a face ceva ce i-ar putea ajuta pe ceilalți" la evidentul beneficiu de a avea acces la o nouă terapie pentru o boală gravă. Natura devastatoare a SIDA – predominînd la tineri, bine educați și conștienți – a condus la un acces mai rapid la orice agent experimental posibil avantajos. Imperativul "a face ceva" al acestei condiții terminale și rapide poate figura în planul experimental. O mare parte a victimelor SIDA sunt bărbați homosexuali – un grup care include indivizi bine educați, cu o bună organizare și experiență politică. Aceste caractere s-au centrat pe accesul la participarea la cercetare. Stimulați de progresele din acest domeniu, pacienți cu alte boli (incluzînd boala Alzheimer) și familiile lor au devenit mai interesați de accesul la droguri experimentale, cerînd dreptul de a participa la cercetarea medicală ca un mijloc de a primi cea mai bună îngrijire medicală.

Includerea minorităților. Nu toate aspectele dreptului de participare la cercetarea medicală sunt la fel de imperative ca pentru pacienții cu SIDA. O problemă specială a fost includerea minorităților. Odinioară, majoritatea cercetărilor clinice erau efectuate pe populații sărace, neinformate; un exemplu notabil de cercetare în care membrii unei minorități erau exploatați este populația săracă, de rasă neagră, bolnavi de sifilis, care erau urmăriți fără tratament și nu erau informați atunci cînd era disponibilă o terapie efectivă. Pe de altă parte, nu numai cercetătorii au grijă să excludă subiecții neinformați, dar chiar membrii minorităților sunt îngrijorați de eventualitatea exploatării. S-a ajuns astfel la o slabă reprezentare a minorităților, în special în studiile cu medicamente. Deși este cert faptul că fiziopatologia anumitor afecțiuni variază la diferite grupuri etnice (ex.: HTA la negri față de albi), majoritatea agenților terapeutici sunt studiați predominant la populația albă de sex masculin. Eforturile de a proteja drepturile minorităților determină o atenție deosebită a cercetătorilor pentru a depăși barierele comunicaționale și pentru a evita exploatarea.

Femeile. Includerea femeilor prezintă mai multe probleme speciale legate de statutul lor reproductiv. Ciclul menstrual impune schimbări fiziologice în multe procese ale organismului pe care cercetătorii trebuie să le elimine ca fiind variabile. De aceea, majoritatea cercetărilor umane se face pe subiecți masculini, cu prezumția că rezultatele vor fi similare la femei. Această presupunere a fost făcută în studiile metabolismelor diverselor medicamente care nu sunt numai diferite la femei, dar pot varia cu statusul hormonal. De aici rezultă un deficit informațional la femei, putînd duce la o îngrijire medicală defectuoasă a acestora. Este adevărat că includerea femeilor ar putea crește costul studiilor de fiziologie și metabolism al drogurilor; totuși, asemenea studii pot fi vitale pentru rezolvarea problemelor femeilor cu afecțiuni ca hipertensiunea arterială, bolile coronariene, anxietatea, depresiile etc.

O altă problemă este cea a includerii femeilor care pot deveni gravide în timpul cercetării și posibilitatea efectelor teratogene ale cercetărilor asupra fătului. Cercetătorii au nevoie de siguranța că efectele tehnicii sau agentului folosit nu influențează negativ generațiile următoare.

Bătrînii. Reprezintă un alt grup important exclus uneori din cercetare. Deși constituie un mare procent al consumatorilor de medicamente, multe studii de rutină exclud bătrînii din cauza factorilor restrictivi ai bolilor multiple și fragilității fiziologice. Multe droguri au apărut astfel pe piață fără o evaluare prealabilă a metabolismului și efectelor secundare la populația vîrstnică, deși sunt folosite mai mult de această categorie. Este evident faptul că ris-

Scanned with OKEN Scanner

curile sunt mai mari la subiecţii vîrstnici fragili iar îngrijirile medicale excepţionale necesită costuri sporite, dar este important să nu se excludă permanent acest grup din avantajele personale şi de grup ale cercetării.

Copiii. Reprezintă un grup special din cauza efectelor de foarte lungă durată ale cercetării. Este important să fie excluşi din avantajele personale şi de grup ale cercetării. Deşi copiii sunt bine reprezentaţi în studiile bolilor pediatrice ameninţătoare de viaţă (cancer şi infecţii severe), în rest studiile terapeutice deseori lipsesc la această grupă de vîrstă.

2.3. Transmiterea informaţiilor legate de eficienţa unei terapii sau a rezultatelor unei cercetări

Cercetarea în terapeutica medicală, impresionantă ca întindere, număr şi rapiditate, este furnizoarea unor informaţii ştiinţifice care interesează atît specialiştii cît şi publicul larg. Corecta transmitere şi receptare a acestor informaţii constituie o importantă problemă socială prin:

- impactul politic şi economic (resursele enorme mobilizate în domeniu sunt decise, în ultimă instanţă, de către cetăţeni);
- impactul terapeutic (informaţia impune un anumit comportament atît medicilor care recomandă terapia, cît şi utilizatorilor individuali sau colectivi ai noilor tratamente);
- impactul etic (necesitatea înlăturării conflictelor de interese, a falsei reclame şi a protejării intereselor pacienţilor printr-o informaţie exactă, inteligibilă şi onestă).

Dacă transmiterea informaţiilor în general nu a fost niciodată o problemă simplă, cea privind informaţia ştiinţifică prezintă dificultăţi specifice.

Excluzînd reaua credinţă (orgoliul cercetătorilor, interesele financiare ale companiilor sau laboratoarelor care au altfel de programe), adesea un rezultat al cercetării este alterat prin prezentarea jurnalistică cu tendinţă spre teatralitate, senzaţional şi impact asupra cititorilor. Deseori, din dorinţa de impact mediatic (mai ales în situaţiile în care este solicitată generozitatea publică pentru finanţarea cercetărilor cu finalitate medicală), bunele intenţii de a uşura suferinţa bolnavilor conduc la riscul major al dezinformării.

Absenţa în lumea ştiinţifică a unei voinţe reale de a informa publicul de teama deformării rezultatelor de o manieră senzaţională **vs** dorinţa publicului de a se comunica rezultate spectaculoase.
Caracterul ştiinţific al informaţiei **vs** lipsa de experienţă ştiinţifică a celui care mediatizează informaţia.
Necesitatea controlului calităţii informaţiei **vs** libertatea presei şi independenţa ziariştilor.
Obiectivitatea informaţiei **vs** interesele materiale ale firmelor de medicamente şi instituţiilor de cercetare.

Tabelul 68.2
Conflictele etice legate de transmiterea informaţiilor legate de cercetarea terapeutică

Conflictele etice (*Tabelul 68.2*) au condus la impunerea unor reguli (obligaţii) care trebuie respectate atît de către cercetători şi de medicii practicieni, cît şi de către instituţiile care desfăşoară activităţi de cercetare în terapeutica medicală.

Regulile (obligaţiile) în mediatizarea rezultatelor cercetării ştiinţifice terapeutice

Consideraţiile generale prezentate au condus la elaborarea a 13 reguli recomandate în *Raportul pe 1995-1996 a Comitetului naţional francez de etică a ştiinţelor vieţii şi sănătăţii*, acceptate atît de AMM cît şi de Comitetele naţionale de Bioetică din ţările Comunităţii Europene. Punctele 1-4 se adresează comunităţii ştiinţifice, punctele 5-8 instituţiilor de mass-media, iar punctele 9-13 sunt de interes general.

1) *Secvenţa cronologică ce trebuie respectată în transmiterea informaţiei*

Rezultatele cercetării trebuie comunicate în cadrul unor manifestări ştiinţifice recunoscute prin exigenţă, unde acestea vor fi dezbătute cu simţ critic şi responsabilitate. Publicarea se va face in extenso, în premieră într-o revistă ştiinţifică ce are un comitet de lectură responsabil (inclusiv deontologic şi juridic) pentru o evaluare serioasă.

Referitor la destinatarii informaţiei, o noutate terapeutică va fi comunicată întîi medicilor şi responsabililor de sănătatea publică şi abia apoi marelui public.

2) *Momentul publicării şi calitatea informaţiei*

Rezultatele (chiar şi cele de etapă) vor fi publicate numai dacă sunt complete, cuprinzînd atît aspectele pozitive, cît şi pe cele negative, cu respectarea criteriilor de evaluare. Rezultatele incomplete sau omisiunile intenţionate nu pot fi acceptate.

3) *Politici instituţionale de comunicare*

Crearea unor servicii publice pe lîngă laboratoarele şi instituţiile de cercetare răspunde unor necesităţi reale şi favorizează înţelegerea şi transmiterea corectă a informaţiei ştiinţifice.

4) *Acţiuni împotriva complicităţii involuntare între cercetători şi mass-media*

Relaţia directă (şi nu prin intermediul serviciului relaţiilor publice) între cercetători şi ziarişti poate crea o complicitate involuntară în distorsionarea informaţiei. Cercetătorul are tendinţa de a mediatiza fără o evaluare critică subiectul şi rezultatele cercetării, iar ziaristul are tendinţa de a difuza înaintea concurenţei o informaţie inedită şi în exclusivitate, fără a avea capacitatea de a o controla.

5) *Competenţa şi rolul pedagogic al ziariştilor specializaţi pe informaţii ştiinţifice*

Se recomandă specializarea unor ziarişti pe informaţie ştiinţifică în general şi pe profile în particular. Aceştia vor supraviza prin competenţă şi autoritate reală rubricile de comentarii şi informaţii ştiinţifice.

6) *Responsabilitatea redacţiei şi a redactorului-şef*

Adesea, dezinformarea ştiinţifică este puţin influenţată sau nu rezidă atît în conţinutul articolului, cît în titlurile

Scanned with OKEN Scanner

şi subtitlurile incitante şi frecvent fără legătură cu datele cuprinse în text. Aceste artificii constituie însă elementul esenţial al mesajului receptat de marele public. Este deci firesc ca redactorul-şef şi redacţia să răspundă pentru această dezinformare.

7) *Accesul egal şi nediscriminatoriu la mijloacele media*

Se protejează astfel interesul colectiv deoarece o prezentare a tuturor opiniilor (pluralistă) garantează conţinutul obiectiv al informaţiei.

8) *Rectificarea conţinutului informaţiei*

În domeniul cercetării ştiiinţifice nu există adevăr absolut. Există deci obligaţia de a rectifica, pe baza unor date obţinute ulterior comunicării informaţiei, rezultatele inexacte în conţinut sau în interpretare.

9) *Excluderea presiunilor economice şi financiare*

În domeniul cercetării terapeutice medicale există o importantă miză economică. Este ştiut faptul că marile firme, grupuri industriale şi financiare, sponsorizează congrese şi manifestări ştiinţifice pentru a-şi promova interesele. Şi cercetătorul individual poate fi influenţat (direct sau indirect). Acest lucru impune vigilenţa mediului ştiinţific şi controlul informaţiilor de către Comitetele de Bioetică.

10) *Vigilenţa în utilizarea informaţiei în acţiunile care fac apel la generozitatea publică*

Campaniile de publicitate în vederea colectării de fonduri pentru diferite proiecte de cercetare trebuie urmărite şi controlate de Comitete de Bioetică independente pentru a preveni abuzul în utilizarea unor date incorecte.

11) *Dimensiunile etice ale formaţiei profesionale*

Rezolvarea conflictelor etice nu poate fi luată în considerare dacă viitorii profesionişti, atît din cercetarea şi practica medicală, cît şi din media, nu iau cunoştinţă, în pregătirea lor profesională, de principiile generale ale bioeticii şi nu acceptă aceste principii.

12) *Instanţe de reflexie şi iniţiative comune*

Controlul asupra informaţiei ştiinţifice se poate realiza prin autocontrol la nivel individual. Cooperarea dintre cercetători, institute de cercetare, firme, ziarişti, redacţii şi trusturi media poate fi realizată în cadrul unor instituţii autonome de reflexie care să dezbată şi să rezolve conflictele etice prin soluţii minimale şi acceptate prin consens.

13) *Parteneriatul cu cetăţenii*

Fiecare informaţie realizează o relaţie între emiţători, transmiţători şi receptori. Receptorii, deseori desemnaţi sub termenul de "public", nu constituie o masă amorfă. Aici există tineri care primesc informaţii în şcoli, dar şi bolnavi (împreună cu familiile lor) care sunt subiecţi ai consimţământului informat, în cadrul relaţiei contractuale cu medicii lor curanţi. Parteneriatul dintre Comitetele de Bioetică şi cetăţeni constituie un mijloc eficient de sancţiune a celor care difuzează informaţii eronate sau distorsionate.

2.4. Obligaţiile firmelor producătoare

- lansarea unui produs se va face cu respectarea integrală a protocoalelor ştiinţifice;
- respectarea calităţii (condiţiile pe baza cărora au fost autorizate produsele);
- prospect exhaustiv în care vor fi prezentate obligatoriu indicaţiile, contraindicaţiile şi reacţiile adverse;
- urmărirea rezultatelor în practică şi înlăturarea efectelor nefavorabile, neaşteptate.

Scanned with OKEN Scanner

VALORILE BIOLOGICE NORMALE

BIOCHIMICE (SÎNGE)	Unități convenționale (UC)	Factor de conversie (FC × C = SI)	Unități SI
Amoniu	10-80 µg/dl	0,6	6-48 µmol/l
Bicarbonați			21-28 µmol/l
Bilirubină totală directă indirectă	 0,3-1 mg/dl 0,1-0,3 mg/dl 0,2-0,7 mg/dl	17,1	 5,1-17 µmol/l 1,7-5,1 µmol/l 3,4-12 µmol/l
Acid beta-hidroxibutiric	< 3 mg/dl	96,05	< 300 µmol/l
Calciu total Calciu ionizat	9,10,5 mg/dl 4,5-5,6 mg/dl	0,25	2,2-2,6 mmol/l 1,1-1,4 mmol/l
Clor			98-110 mmol/l
Colesterol dezirabil de graniță patologic LDL-C dezirabil de graniță patologic HDL-C dezirabil de graniță patologic	 < 200 mg/dl 200-239 mg/dl > 240 mg/dl < 130 mg/dl 130-159 mg/dl 160 mg/dl < 60 mg/dl 35-60 mg/dl > 35 mg/dl	 0,025 0,025 0,025	 < 5,18 mmol/l 5,18-6,19 mmol/l 6,20 mmol/l < 3,36 mmol/l 3,36-4,11 mmol/l < 4,14 mmol/l > 1,55 mmol/l 0,9-1,55 mmol/l < 0,9 mmol/l
Creatinină	< 1,5 mg/dl	88,4	< 133 µmol/l
Feritină (B/F)	4-665/13-665 µg/l	1,35	5,4-900/17,5-900 pmol/l
Fier total Fier: capacitate de legare Fier: saturarea transferinei	50-150 µg/dl 230-370 µg/dl 20-50%	0,179	9-27 µmol/l 45-65 µmol/l
Fibrinogen	150-360 mg/dl	0,002	0,3-0,72 mmol/l
Fosfați	3-4,5 mg/dl	0,321	1,0-1,4 mmol/l
Glucoză	65-110 mg/dl	0,055	3,58-6,05 mmol/l
Hb glicozilată	4,4-6,3%		
Haptoglobină	45-300 mg/dl		
Magneziu	1,8-3 mg/dl	0,41	0,8-1,2 mmol/l
Potasiu			3,5-5 mmol/l
Proteine totale albumine globuline alfa 1 alfa 2 beta gama	5,5-8 g/dl 3,5-5,5 g/dl (50-60%) 2-3,5 g/dl (40-50%) 0,2-0,4 g/dl (4,2-7%) 0,5-0,9 g/dl (6,8-12%) 0,6-1,1 g/dl (9-15%) 0,7-1,7 g/dl (13-23%)	10	55-80 g/l 35-55 g/l 20-35 g/l 2-4 g/l 5-9 g/l 6-11 g/l 7-17 g/l
Sodiu			135-145 mmol/l
Transferină (siderofilină)	3,2-3,9 mg/dl	10	320-390 mmol/l
Trigliceride	< 160 mg/dl	0,011	< 1,8 mmol/l
Uree	< 48 mg/dl	0,167	< 8 mmol/l
Acid uric	3-8 mg/dl	59,5	179-476 µmol/l

Scanned with OKEN Scanner

ENZIME	UC	Unități SI
alanintransferază (TGP) aspartattransferază (TGO)	< 35 U/l < 35 U/l	
Aldolază	< 6 U/l	
Alfa-fetoproteină	< 30 µg/l	
Alfa1-antitripsină	85-210 mg/dl	
Amilază	60-180 U/l	35-120 UI/l
Creatin-kinază	< 90 U/l	< 200 UI/l
Creatin-kinază MB	< 7 µg/l	< 12 UI/l
LDH	< 200 U/l	< 280 UI/l
Lipază	< 160 U/l	< 20 UI/l
Fosfatază serică alcalină acidă	 < 120 U/l < 6 U/l	 < 0,7 UI/l < 130 UI/l
GGTP (B/F)	6-28/4-18 U/l	< 75/60 UI/l

IMUNOLOGICE	
Complement seric	
total	20-55 U/ml
CH_{50}	118-225 U/l
C_3	75-150 mg/dl
C_4	20-50 mg/dl
IgA	90-325 mg/dl
IgD	0-8 mg/dl
IgE	< 0,025 mg/dl
IgG	800-1500 mg/dl
IgM	45-150 mg/dl
Ac anti-ADNdc	0-100 UI/ml
P-ANCA	0-6 U/nl
C-ANCA	0-10 U/nl

GAZOMETRIA SÎNGELUI	
pH	7,40 ± 0,02
PaO_2	95 ± 5mmHg
$PaCO_2$	40 ± 2 mmHg
SaO_2	97% ± 2%
HCO_3^-	24 ± 2 mEq/l

HORMONI SANGUINI		
ACTH (ora 8.00)	< 60 pg/ml	
aldosteron	10-160 ng/l	28-443 mmol/l
cortizol (ora 8.00)	8-25 µg/dl	0,22-0,68 mmol/l
insulină	5-25 mU/l	
tiroxină totală (T_4)	50-120 µg/dl	65-155 mmol/l
tiroxină liberă (FT_4)	7,4-19,4 µg/l	9,5-25 pmol/l
triiodotironină totală (T_4)	0,9-2 µg/l	1,15-3 nmol/l
triiodotironină liberă (T_4)	2-6 µg/l	3-9 pmol/l
TSH	0,45-6,20 mUi/l	
PTH	10-65 pg/ml	1,5-6,5 pmol/l

URINĂ		
Aciditate	pH = 5-7	20-40 mmol/l
Amilazurie	< 260 U Somogy/h	
Glucoză	< 300 mg/zi	
Proteine	< 150 mg/zi	
Sodiu	**	80-200 mmol/24h
Potasiu	**	60-120 mmol/24h
Creatinină	1-1,6 g/24h	8,8-14 mmol/24h
Uree	15-30 g/24h	250-500 mmol/24h
Osmolaritate		50-1200 mOsm/l
Calciurie*	< 300 mg/24h	< 7 mmol/zi

* la dietă normală de 200 mg = 10 mEq/zi;

** în funcție de aportul alimentar.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

ALIOT E., HOHNLOSER S., CAMM A.J., SINGH B.N., *Atrial Fibrillation Compendium*, Sanofi, London, 1998.

ARBUSTINI, E., „What are the Prospects for Gene Therapy in Atherosclerosis?", in *Dialogues in Cardiovascular Medicine*, vol. 2, no. 1, 1997.

ASTĂRĂSTOAE V., STOICA ORTANSA, GROLL MIHAELA, „Bioetică şi biotehnologie", *Rev. Med. Chirurg.*, Soc. Med. Nat., Iaşi, 1991, 97 : 4, 89-91.

ASTĂRĂSTOAE V., TRIF B.A., *Essentialia in bioetica*, Ed. Cantes, Iaşi, 1998.

BĂDĂRĂU G., SCRIPCARU G., ARGHIR A., COZMA M., COSOVANU A., COVIC M., UNGUREANU G., *Curs de terapeutică medicală*, IMF Iaşi, 1981.

BEERS M.H., BERKOW R., *The Merck Manual*, 17th edition, White House Station, 1999.

BONADONNA G., ROBUSTELL DELLA CUNA, *Manuale di Oncologia Medica*, 4-a edditione, Masson-Milano, 1991.

BOYER, Olivier, KLATZMANN, David, „Thérapie Clinique anticancereuse par gènes suicides", in *Médicine sciences*, no. 5, volume 15, mai 1999.

BRAIN M.C., CARBONE P.P., *Current Therapy in Hematology-Oncology*, 5th edition, Mosby, St Louis, 1995.

BRAUNWALD E., *Heart Disease*, 5th edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1996.

BULIGESCU L., *Tratat de hepatogastroenterologie*, Ed. Medicală Amaltea, Bucureşti, 1999.

CASCIATO A.D., LOWITZ B.B., *Manual of Clinical Oncology*, 3rd edition, Little Brown & Co., Boston, 1995.

CHAMONTIN B. (sub redacţia), *Manuel européen de thérapeutique cardiovasculaire*, APNET, Paris, 1996.

CIOCÂLTEU A. (sub redacţia), *Heparinoterapia*, InfoMedica, Bucureşti, 1999.

COHEN A., *Cardiologie et pathologie vasculaire*, Editions Estem, Paris, 1997.

CRISTODORESCU R. (sub redacţia), *Insuficienţa cardiacă* (ghid practic pentru practicieni redactat de Societatea Română de Cardiologie), Timişoara, 1997.

CROFTON J., HORNE N., MILLER F., *Tuberculosis*, MacMillan Press Ltd., London, 1992.

CROFTON J., HORNE N., MILLER F., *Clinical Tuberculosis*, MacMillan Press Ltd., London, 1997.

CVITKOVIC E., DROZ J.P., ARMAND J.P., KHOURY S., *Handbook of Chemotherapy in Clinical Oncology*, 2nd edition, SCI, 1995.

DĂNILĂ G., *Vademecum Medicamentorum*, Editura Polirom, Iaşi, 1999.

DAVIES P.O.D., *Clinical Tuberculosis*, Chapman & Hill, London, 1997.

DE VITA Jr., HELLMAN S., ROSENBERG S.L., *Cancer – Principles and Practice of Oncology*, 4th edition, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1993.

DZAU V.J., VON DER LEYEN H.E., MORISHITA R., „The Concept and Potentials of Cardiovascular Gene Therapy", in *Dialogues in Cardiovascular Medicine*, vol. 2, no. 1, 1997.

ELT C., BRAMS H.J., FISCHBACH W., *Gastroupdate*, Schnetztorverlag Gmbh, Konstanz, 1999.

ENESCU I., *Curs de terapeutică medicală*, IMF Iaşi, 1963.

FAUCI A.S., BRAUNWALD E., ISSELBACHER K.J., WILSON J.D., MARTIN J.B., KASPER D.L., HAUSER S.L., LONGO D.L., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw Hill Publ., 14th edition, New York, 1998.

FELIG Ph., BAXTER J.D., BROADUS A.E., FROHMAN L.A., *Endocrinology and Metabolism*, 3rd edition, McGraw Hill Co., New York, 1997.

FISCHER Al., DE SAINT-BASILE, Geneviève, HACEIM-BEY S., SOUDAIS Claire, DI SANTO J., CAVAZZANA-CALVO M., „Thérapie génique des déficits immunitaires", in *Médicine sciences*, no. 5, volume 15, mai 1999.

GHERASIM L. (sub redacţia), *Medicina internă* (vol. I-III), Ed. Medicală, Bucureşti, 1995-1999.

GHERASIM L., APETREI E., *Actualităţi în cardiologie*, Editura medicală, Bucureşti, 1998.

GLUHOVSCHI G., *Nefrologie clinică*, Editura Helicon, Timişoara, 1997.

GOODMAN A., RALL TH.W., NIES A.S., TAYLOR P., *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th edition, Pergamon Press, New York, 1990.

GRIGORESCU M., PASCU O., *Tratat de gastroenterologie clinică*, Editura Tehnică, Bucureşti, 1996-1997.

Scanned with OKEN Scanner

HARVEY S., PASS I., MITCHELL J.B., JOHNSON D.H., *Lung Cancer – Principles and Practice*, Lippincott/Raven, Philadelphia, 1996.

HILLIS L.D., LANGE R.A., WINNIFORD M.D., PAGE R.L., *Manual of Clinical Problems in Cardiology*, 5th edition, Little, Brown & Co., Boston, 1995.

HITTINGER L., BERTHEZENE F., CASTAIGNE A., DUBOIS-RANDE J.L., PLOUIN P.F., *Hormones, coeur et vaisseaux*, Editions INSERM, Paris, 1997.

HURST J.W., *The Heart*, 7th edition, McGraw Hill Co., New York, 1990.

IONESCU-TÂRGOVIŞTE C., *Diabetologie modernă*, Editura Tehnică, Bucureşti, 1997.

KAPLAN N.M., *Clinical Hypertension*, Williams & Wilkins Publ., Baltimore, 1998.

KAPLOWITZ N., *Liver and Biliary Diseases*, 2nd edition, Williams & Wilkins, Awaverly Co., Baltimore, Philadelphia, 1996.

KELLEY W.N., HARRIS JR.E.D., RUDD S., SLEDGE G.B., *Textbook of Rheumatology*, 4th edition, W.B. Saunders Co., 1992.

KREJS G.J., FERENCI P., RARNOLD A., „Digestion", *Quadrennial Reviews*, World Congress of Gastroenterology, Viena, 1998.

LECLERCQ, Véronique, HAMDANE, Malika *et al.*, „Immunothérapie génique du cancer", in *Médicine sciences*, no. 5, volume 15, mai 1999.

LEE G.R., BITHELL TH C., FOERSTER J., ATHENS J.W., LUKENS J.N., *Wintrobe's Clinical Hematology*, 9th edition, Lea & Febiger, Philadelphia-London, 1993.

LEVINE D.Z.., *Care of the Renal Patient*, W.B. Saunders Publ., Philadelphia, 1991.

LUPUŞORU C.E., *Farmacologie*, Ed. Moldova, Iaşi, 1994.

MacDONALD S.J., HALLER D.G., MAYER J.R., *Manual of Oncologic Therapeutics*, 3rd edition, Edition Lippincott Comp., Philadelphia, 1995.

MARBER M.S., WRIGHT M.J., „What are the Prospects for Gene Therapy in Coronary Artery Disease?", in *Dialogues in cardiovascular medicine*, vol. 2, no. 1, 1997.

MENTACI, M., IMLER, J.L., SORG, T., „Thérapie génique de maladies humaines héréditaires acquises", in *Annales d'endocrinologie*, 1995, 56.

MERCADIER, J.J., SCHWRTZ, K., „What are the Prospects for Gene Therapy in Congestive Heart Failure?", in *Dialogues in Cardiovascular Medicine*, vol. 2, no. 1, 1997.

MESSERLI F.H., The ABCs of Antihypertensive Therapy, Lippincott, Williams & Wilkins, 2nd edition, Philadelphia, 2000.

MIRON L., *Oncologie generală*, Editura Egal, Bacău, 2000.

MOGOS V.T., *Ghid terapeutic în bolile de nutriţie şi metabolism*, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1994.

MONSALLIER J.F., CARLI A., DHAINAUT J.F., *Précis de Thérapeutique*, 2ème edition, Ed. Maloine, Paris, 1990.

MURRAY J.F., NADEL J.A., *Textbook of Respiratory Medicine*, 2nd edition, W.B.Saunders Co., Philadelphia, 1993.

NIAZI A., GULZA R., „Gene Therapy: Recent Advances, Future Directions and Concerns", in *Saudi Medical Journal*, 1997, 18, 1.

NIEDERHUBER J.E., *Current Therapy in Oncology*, B.C. Decker, St Louis, 1993.

PASS I., HARVEY, MITCHELL J.B., JOHNSON D.H., *Lung Cancer – Principles and Practice*, Lippincott-Raven, 1996.

PĂUN R. (sub redacţia), *Tratat de medicină internă*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1983-2000.

PĂUN R. (sub redacţia), *Terapeutică medicală*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1992.

PERE GINES, *Ascites and Renal Disfunction in Liver Disease*, Blackwell Science Publ., 1998.

PERLEMUTTER L., *Guide de l'insulinothérapie*, Merck, Clevenot, 1998.

PESCHANSKI M., „Thérapie génique : du rêve à la (dure) réalité scientifique", in *Médicine sciences*, 15 : 5.

POPA G., *Diagnosticul şi tratamentul bolilor interne*, IMF Iaşi, 1988.

POPESCU E.D., IONESCU R., *Compendiu de reumatologie*, ediţia a III-a, Editura Tehnică, Bucureşti, 1998.

QUENEAU P., *La Thérapeutique en prescriptions*, APNET-DOIN Editeurs, Paris, 1990.

QUENEAU P., BOUVENOT P., *Manuel de thérapeutique médicale*, Ed. Masson, Paris, 1991.

QUENEAU P., *Stratégies Thérapeutiques et Arbres Decisionnels*, APNET Springer Verlag France, Paris, 1990.

RAKEL R.E., *Conn's Current Therapy*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1993.

RAMSEY P.G., LARSON E.B., *Medical Therapeutics*, 2nd edition, Philadelphia, 1993.

RICHET G., *Nephrologie*, Editions Ellipses, Paris, 1989.

ROSTAND J., *La Bioéthique*, Masson Editeurs, Paris, 1992.

ROUESSE J., TURPIN F., *Oncologie*, Masson, Paris, 1994.

Scanned with OKEN Scanner

SCHAFFLER A., BRAUN J. , RENZ U., *Ghid clinic*, Editura medicală, Bucureşti, 1995.

SCHIFF L., SCHIFF E.R., *Diseases of the Liver*, J.P. Lippincott Co., 7th edition, Philadelphia, 1993.

SCHUMACHER H.R.., *Primer on the Rheumatic Diseases*, 9th edition, Arthritis Foundation, Atlanta, 1989.

SCRIPCARU G., COVIC M., UNGUREANU G., *Electrocardiografie*, ediţia a II-a, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1993.

SLEISSENGER M.H., FORDRAN J.S., *Gastrointestinal Diseases*, 5th edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1994.

SOKOL D., GEWIRTZ A., „Gene Therapy. Basic Concepts and Recent Advances", in *Critical Reviews in Eukariotyk Gene Expression*, 1996, 6.

SOUHAMI R.L., MOXHAM J., *Textbook of Medicine*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990.

STANCIU C., *Gastroenterologie practică*, vol. I şi II, Ed. Junimea, Iaşi, 1976.

STOICESCU I.P., DUŢU ŞT., BASCA N., PĂUN D., *Consens naţional privind BPOC*, Boehringer Ingelheim, 1999.

STRACHAN T., READ A., *Human Molecular Genetics*, 2nd edition, BIOS Scientific Publishers Ltd., 1999.

STROESCU V., *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989.

ŞUŢEANU ŞT., *Diagnosticul şi tratamentul bolilor interne*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1985.

TEIGER E., ELOIT M. *et al.*, „Thérapie génique et maladie cardiovasculaires", in *Médicine sciences*, no. 5, volume 15, mai 1999.

TREMBLEY-ABOULKER CH., *Dictionnaire thérapeutique*, E.F.D., Paris, 1992.

URSEA N., *Actualităţi în nefrologie*, Fundaţia „România de mâine", Bucureşti, 2000.

WILLIAMS W.J., BEUTLER E., ERSLEV A.J., LICHTMAN M.A., *Hematology*, McGraw-Hill Publ., New York, 1990.

WOODLEY M., WHELAN M., *The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 27th edition, Little, Brown & Co., Boston, 1992.

WYNGAARDEN J.B., LLOYD H.S., BENNETT J.C., *Cecil's Textbook of Medicine*, 20th edition, W.B.Saunders Co, Philadelphia, 1995.

*** *Agenda medicală 2000*, Editura Medicală, Bucureşti, 2000.

*** *Dictionnaire Vidal*, Paris, 1995.

*** *Recommandations en matière de tests tuberculiniques et de chimiothérapie préventive*, FARES, Bruxelles, 1994.

*** *Rote Liste*, Ed. Cantor, Aulendorf/Wurz, 1995.

*** *Tuberculosis at a Glance. A Reference Guide for Practitioners*, New York City Department of Health, 1994.

*** „Actualités en éthique medicale – IIIème Congrès International d'Ethique Médicale", Paris, 1991 (*J.Med.Leg.Droit Med.*, 1991, 7/8, 465-585).

*** *Buts et moyens actuels de l'insulinothérapie*, Symp. ORGANON, 1994.

*** *Compendium Suisse des médicaments*, Documed. SA, Bale, 1992.

*** *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 3ème édition, Editions Techniques, Paris.

*** *Ethique et Recherche biomédicale* – Rapport 1995-1996 du Comité consultatif national français d'éthique pour les sciences de la vie et de la mort.

*** *Tuberculose : dépistage des contacts et recherche des contaminateurs dans la population générale*, FARES, Bruxelles, 1995.

*** *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 17th Edition, Whitehouse Station, New Jersey, 1999.

Scanned with OKEN Scanner

În colecţia **BIOS**

au apărut :

Aurel Ivan, Doina Azoicăi – *Vaccinologie*
(red.) Vasile Mihăescu – *Psihosomatică şi psihoterapie*
M. Wirsching şi V. Mihăescu – *Psihoterapia încotro ?*
Marius V. Cîrlan – *Elemente de genetică animală normală*
Ioan Bostaca – *Diabetul zaharat*
Susan McDaniel, Jeri Hepworth, William J. Doherty, Vasile Mihăescu – *Psihoterapia ca sistem*
George Popa – *Vademecum de urgenţe medicale*
Aurel Ivan, Doina Azoicăi, Raluca Grigorescu – *Epidemiologie generală şi specială*
Mihai Nechifor – *Lipoxine, hepoxiline, izoprostani – implicaţii normale, patologice şi terapeutice*
Ioan Bostaca, Eduard Dabija – *Dicţionar de medicamente în cardiologie '97*
C.D. Popescu – *Îmbătrânirea creierului şi a sistemului său arterial*
Iuliana Popovici, Dumitru Lupuleasa – *Tehnologie farmaceutică*
Marius V. Cîrlan – *Elemente de genetică animală patologică*
Doina Azoicăi – *Ancheta epidemiologică în practica medicală*
Corneliu Aldescu – *Radiologie pentru studenţi şi medici stomatologi*
Victoria Hîrjău, Dumitru Lupuleasa, Ana Maria Dumitrescu – *Dermo-cosmetologie*
Ioan Bostaca – *Diabetul zaharat* (ediţia a III-a, revăzută şi adăugită)
Gheorghe Scripcaru, Aurora Ciucă, Vasile Astărăstoae, Călin Scripcaru – *Bioetica, ştiinţele vieţii şi drepturile omului*
(red.) Cezar Daniil – *Metode şi tehnici în röntgendiagnostic*
Lucian Miron – *Cancerul de testicul*
Florin Mitu – *Insuficienţa cardiacă ischemică*
Ioan Bostaca – *Cheile diagnosticului în clinica medicală*
(red.) Mircea Covic, Adrian Covic – *Boala polichistică renală autosomal dominantă (ADPKD)*
Ostin C. Mungiu – *Algeziologie generală*
Gheorghe Dănilă – *Vademecum medicamentorum*
Ioan Zanc, Iustin Lupu – *Sociologie medicală. Teorie şi aplicaţii*
(red.) Eusebie Zbranca – *Endocrinologie. Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine*
Almoş Bela Trif, Vasile Astărăstoae – *Responsabilitatea juridică medicală în România. Premise pentru un viitor drept medical*
Evelina Moraru – *Hepatita cronică la copil*
Ioan Bostaca, Eduard Dabija – *Dicţionar de medicamente în cardiologie 2000-2001*
Mihai Pricop – *Oncologie ginecologică clinică*
(red.) Ostin C. Mungiu – *Algeziologie specială*
Gabriel Ungureanu, Maria Covic – *Terapeutică medicală*

Bun de tipar : septembrie 2000. Apărut : 2000
Editura Polirom, B-dul Copou nr. 4, P.O. Box 266,
6600, Iaşi • Tel. & Fax (032) 214.100 ; (032) 214.111 ;
(032)217.440 (difuzare) ; E-mail : polirom@mail.dntis.ro
Bucureşti, B-dul I.C. Brătianu nr. 6, et. 7 ;
Tel. : (01)313.89.78, E-mail : polirom@dnt.ro

Tiparul executat la S.C. Polirom S.A.
6600 Iaşi, Calea Chişinăului nr. 32
Tel. (032) 230323 ; Fax (032) 230485

Scanned with OKEN Scanner